

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann

**Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit
chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und
verwandten Entitäten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Christian Graßer
aus
Regensburg

2016

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Michael Albert
Prof. Dr. med. Karl Sotlar
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Ralf Huss

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Manuela Bergmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2016

1	Einleitung.....	13
1.1	Chronische Lymphatische Leukämie und verwandte Entitäten.....	13
1.1.1	Definition.....	13
1.1.2	Epidemiologie	15
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese	16
1.1.4	Symptome/Klinisches Bild und Komplikationen	18
1.1.5	Diagnostik.....	21
1.1.6	Staging und Prognosekriterien.....	22
1.1.7	Therapieoptionen	27
1.2	Hämatopoetische Stammzelltransplantation.....	32
1.2.1	Hämatopoetische Stammzellen.....	33
1.2.2	Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen	33
1.2.3	Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation	35
1.2.4	Spenderauswahl	36
1.2.5	Konditionierung	36
1.2.6	Stammzellübertragung.....	37
1.2.7	Komplikationen nach der Transplantation	38
1.3	Komorbiditäten	46
1.4	Zielsetzung der Arbeit	47
2	Methoden und Statistik	48
2.1	Datenerhebung	48
2.2	Patientenkollektiv.....	49
2.2.1	Altersverteilung.....	49
2.2.2	Geschlechtsverteilung	49
2.2.3	Diagnose	49
2.2.4	Transplantationszeitpunkt.....	50
2.3	Vortherapien	50
2.4	Remissionskriterien.....	50
2.4.1	CR (Komplette Remission).....	51
2.4.2	PR (Partielle Remission)	51
2.4.3	PD (Progression)	52

2.4.4	SD (Stabile Erkrankung)	53
2.4.5	Ansprechen auf Purin-Analoga und autologe Transplantation....	53
2.4.6	Risikokonstellationen	53
2.5	Staging	54
2.6	Prognoseparameter	56
2.7	Komorbiditäten/Risikoabschätzung vor der Transplantation	57
2.7.1	Cumulative Illness Rating Scale	58
2.7.2	Charlson Comorbidity Index	59
2.7.3	Hematopoietic Cell Transplantation-spec. Comorbidity Index ...	62
2.7.4	EBMT-Risikoscore	63
2.8	Krankheitsstatus vor der Transplantation	64
2.9	Konditionierung	65
2.10	Transplantation	65
2.11	HLA-Kompatibilität	67
2.12	Engraftment und Ansprechen auf die Transplantation.....	67
2.13	Nachbeobachtung (Follow Up).....	68
2.13.1	Komplikationen nach der Transplantation	68
2.13.2	Todesursache	76
2.13.3	Erfassungszeit	77
2.14	Beurteilung des Outcome	77
2.15	Statistik	78
3	Ergebnisse.....	79
3.1	Quantitative Ergebnisse des Gesamtkollektives	79
3.1.1	Patientencharakteristika.....	79
3.1.2	Nachbeobachtung.....	96
3.2	Einfluss der Prognosefaktoren	112
3.2.1	Patientenalter	112
3.2.2	Geschlecht	113
3.2.3	Vorbehandlung.....	113
3.2.4	Staging.....	115
3.2.5	Prognoseparameter.....	115

3.2.6	Komorbiditäten	117
3.2.7	Konditionierung	118
3.2.8	Transplantation	121
3.2.9	Zusammenfassung.....	123
4	Diskussion	126
4.1	Patientenalter.....	126
4.2	Geschlecht.....	126
4.3	Vorbehandlung.....	127
4.4	Staging	129
4.5	Prognoseparameter	129
4.6	Komorbiditäten	131
4.7	Konditionierung	134
4.8	Transplantation.....	135
4.9	Engraftment und Ansprechen	139
4.10	Gesamtüberleben.....	141
4.11	Progression und Rezidive	142
4.12	Todesursachen und NRM	144
4.13	Komorbiditäten/Komplikationen	146
5	Zusammenfassung	152
6	Literaturverzeichnis	154
7	Tabellen/Abbildungen	184
8	Danksagung	188
9	Eidesstattliche Versicherung.....	189

Abkürzungsverzeichnis

A	Alemtuzumab
Abb.	Abbildung
Abl	Abelson Tyrosinkinase
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AITP	Autoimmunthrombozytopenie
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
B	Bendamustin
β2-MG	β2-Mikroglobulin
Bcl	B-cell lymphoma
BCR	B Cell Receptor
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor
BOOP	Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia
B-PLL	B-Zell-Prolymphozytenleukämie
BR	Bendamustin, Rituximab
CART	Chimeric Antigen Receptor T-Cells
cCD	circulating CD
CCI	Charlson Comorbidity Index
CD	Cluster of Differentiation
CDK	Cyclin-dependent kinase
chron.	chronisch
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CIRS-G	CIRS – Geriatric

CLB	Chlorambucil
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CLS	Capillary Leak Syndrome
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie Virus
CO	Kohlenstoffmonoxid
CR	Complete Remission
CRi	CR with incomplete peripheral blood count recovery
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Ciclosporin A
CT	Computertomographie
CTD	Connective Tissue Disease
DAH	Diffuse Alveoläre Hämorrhagie
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
DLBCL	Diffuse Large B-cell Lymphoma
DLI	Donor Lymphocyte Infusion
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein Barr Virus
ED	Erstdiagnose
EKG	Elektrokardiogramm
ES	Engraftment Syndrome
FA	Fludarabin, Alemtuzumab
FC	Fludarabin, Cyclophosphamid
FCA	Fludarabin, Cyclophosphamid, Alemtuzumab
FCR	Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
FDC	Follicular Dendritic Cell
FEV	Forciertes Expiratorisches Volumen
FFP	Fresh Frozen Plasma
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FR	Fludarabin, Rituximab

GA	Glycoengineered Antibody
GC	Germinal Center
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GI	Gastrointestinal
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
GvH	Graft versus Host
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft versus Leukemia
GvT	Graft versus Tumor
Hb	Hämoglobin
HC	Hemorrhagic Cystitis
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HHV	Humanes Herpesvirus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HPC	Hematopoietic Progenitor Cells
HR	Hazard Ratio
HSC	Hematopoietic Stem Cells
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
hSCF	human Stem Cell Factor
IBM	International Business Machines Corporation
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IF	Induction Failure
Ig	Immunglobulin
IGHV	Immunoglobulin Heavy chain Variable Region
IPS	Idiopathic Pneumonia Syndrome
ISF	Immune Stimulating Factor
IT	Informationstechnologie
ITP	Immunthrombozytopenie
i.v.	intravenös

IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KG	Körpergewicht
KM	Knochenmark
LAMP-IS	Linux Apache MySQL PHP-Informationssystem
LDH	Lactatdehydrogenase
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LVZ	Lymphozytenverdopplungszeit
m	männlich
MAC	Myeloablative Conditioning
MBL	Monoklonale B-Lymphozytose
mHag	minor Histocompatibility antigen
MHC	Major Histocompatibility Complex
MI	Morbiditätsindex
miR	micro Ribonucleic Acid
MMF	Mycophenolatmofetil
MMP	Matrix Metalloproteinase
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
MW	Morbus Waldenström
MZ	Marginalzone
NCI	National Cancer Institute
nCR	near Complete Remission
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institutes of Health
NK-Zelle	Natürliche Killer-Zelle
NRM	Non Relapse Mortality
O	Ofatumumab
O ₂	Sauerstoff
OS	Overall Survival
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PB	peripheres Blut

PCR	Polymerase Chain Reaction
PD	Progressive Disease
PFS	Progression Free Survival
PI3K	Phosphoinositid 3 Kinase
PLL	Prolymphozytenleukämie
PML	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PR	Partial Remission
PRCA	Pure Red Cell Aplasia
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
PV	Polyzythaemia Vera
RI	Relapse Incidence
RIC	Reduced Intensity Conditioning
RNA	Ribonucleic Acid
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RS	Richter-Syndrom
sCD	soluble CD
SD	Stable Disease
SHM	Somatische Hypermutation
sIg	surface Immunoglobulin
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
SOS	Sinusoidal Obstruction Syndrome
Src	Sarcoma
SZT	Stammzelltransplantation
TA-TMA	Transplantationsassoziierte Thrombotische Mikroan- giopathie
TD	T-cell dependent
TI	T-cell independent
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TK	Thymidinkinase
T-PLL	T-Zell-Prolymphozytenleukämie

TPO	Thrombopoietin
TRM	Treatment Related Mortality
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VOD	Veno Occlusive Disease of the liver
VZV	Varizella Zoster Virus
w	weiblich
WHO	World Health Organisation
ZAP-70	Zeta-chain Associated Protein kinase 70

1 Einleitung

1.1 Chronische Lymphatische Leukämie und verwandte Entitäten

1.1.1 Definition

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist ein leukämisch verlaufendes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) von niedrigem Malignitätsgrad. Es handelt sich hierbei um eine monoklonale Proliferation von morphologisch reif wirkenden, jedoch immuninkompetenten Lymphozyten, die stets der B-Zellreihe entstammen (Abb. 1). Die seltene, früher eigenständig definierte CLL der T-Zellreihe wird nach der neuen WHO-Klassifikation der Tumore des Lymphgewebes von 2008 [1] zur T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) hinzugezählt. Das kleinzellige lymphozytische B-Zell-Lymphom (SLL) ist eine nicht leukämische Verlaufsform der CLL.

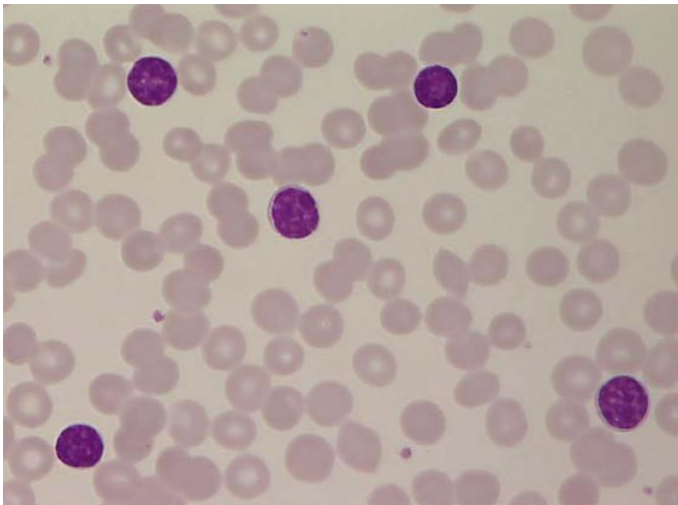


Abb. 1 CLL. Blutausstrich. Kleine Lymphozyten mit runden bis ovalen Kernen. Heterogenes Chromatin, schmales hellblaues Zytoplasma ohne Granulation, wenige Thrombozyten. aus [2]

Die Prolymphozytenleukämie (PLL) ist eine sehr seltene maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die nach der WHO-Definition wie die CLL/SLL zu den reifzelligen NHL gezählt wird. Je nach Zugehörigkeit der Tumorzellen zum B-Lymphozyten- oder zum T-Lymphozyten-Immunphänotyp wird eine B-PLL und eine T-PLL unterschieden, wobei erstere wesentlich häufiger vorkommt. Gegen-

über der klassischen CLL zeichnet sich die PLL durch einen höheren Anteil an Prolymphozyten im peripheren Blut oder im Knochenmark aus. Prolymphozyten sind große lymphatische Zellen mit einem breiten, gering basophilen Zytoplasma, einer groben Chromatinstruktur des Zellkerns und einem prominenten, zentral liegenden Nukleolus (Abb. 2). Neben diesen morphologischen Unterschieden lassen sich Prolymphozyten auch immunphänotypisch von CLL-Zellen unterscheiden. Zur Diagnosestellung müssen mehr als 55% Prolymphozyten im peripheren Blut oder Knochenmark vorliegen. Die PLL ist durch einen aggressiveren Krankheitsverlauf und eine ungünstigere Prognose im Vergleich zur CLL gekennzeichnet [3].

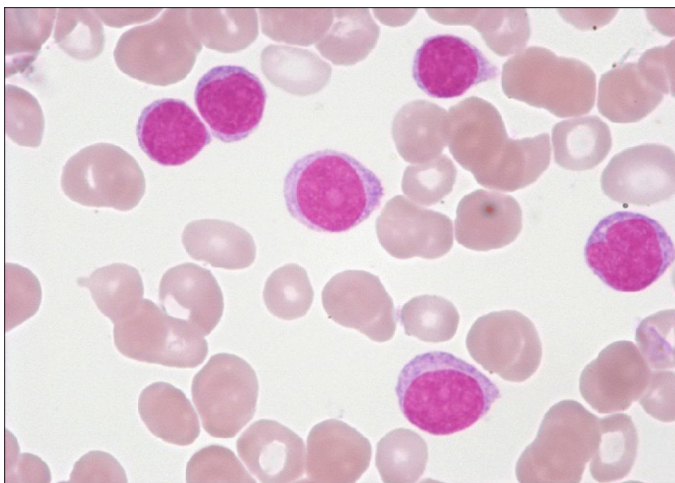


Abb. 2 Übergang CLL/PLL. Blutausstrich. Die drei großen Zellen sind Prolymphozyten, die kleineren Lymphozyten. aus [4]

Eine weitere - mit der CLL verwandte - Entität ist das lymphoplasmozytische Lymphom, das in früheren Lymphomklassifikationen [5, 6] in die NHL-Entität Immunozytom integriert war. Der Begriff Immunozytom wird in der aktuellen WHO-Definition jedoch nicht mehr verwendet. Das lymphoplasmozytische Lymphom ist eine Neoplasie, die von kleinen B-Lymphozyten, plasmazytoiden Lymphozyten und Plasmazellen gebildet wird, die in der Regel das Oberflächenantigen CD5 nicht exprimieren. Die vorwiegend infiltrierten Organe sind Knochenmark, Lymphknoten und Milz, während die Zellausschwemmung ins periphere Blut oft relativ gering bleibt. Eine Unterform stellt die Makroglobulinämie Waldenström (Morbus Waldenström, MW) dar, die als ein lymphoplasmozytisches Lymphom mit monoklonaler IgM-Sekretion definiert ist [7]. Akkumulation des IgM-Paraproteins im Serum kann ein Hyperviskositätssyndrom mit zerebralen und akralen Durchblutungsstörungen, Sehstörungen sowie eine Kryoglobulinämie, die sich oft als Raynaud-Syndrom, als palpable Purpura oder als Glomerulonephritis äußert, verursachen [8]. Die Prognose im meist vorliegenden generalisierten Stadium ist mit der Prognose der CLL vergleichbar [9, 10].

Auch die Haarzellleukämie gehört in die Gruppe der niedrigmalignen NHL. Charakterisiert ist die Erkrankung durch eine ausgeprägte Splenomegalie, eine Panzytopenie, insbesondere Monozytopenie sowie Knochenmarkinfiltration durch Leukämiezellen. Bei etwa 60% der Patienten finden sich im peripheren Blut die namensgebenden Haarzellen. Diese sind mononukleäre Zellen mit langem Ausläufer, unruhig gefärbten Zytoplasma und lockerem, oft weit gebuchteten Zellkern (Abb. 3) [3]. Essentiell für die Diagnosestellung ist der Nachweis der Knochenmarkinfiltration durch die Haarzellen. Die Sicherung der Diagnose kann aufgrund einer regelmäßig vorkommenden Vermehrung von Retikulinfasern im Knochenmark durch erschwerte Punktion kompliziert sein. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine sehr gute Prognose aus. Unter heutiger, adäquater Therapie liegt die Lebenserwartung im altersentsprechenden Normbereich [11].

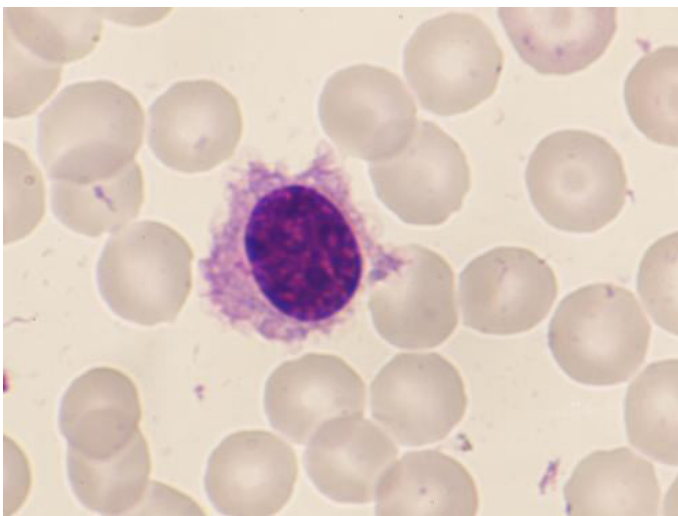


Abb. 3 Haarzellleukämie. Blutausstrich. Haarzellen haben Lymphozytengröße oder sind etwas größer. Das blassbasophile Zytoplasma ist feinwabig, unregelmäßig begrenzt und zeigt die typischen Zytoplasma-Ausläufer. aus [12]

1.1.2 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 4/100.000 Einwohner pro Jahr ist die CLL sowohl die häufigste Leukämie als auch das häufigste NHL in Europa und Nordamerika. Der Altersmedian bei Diagnosestellung liegt bei 69 Jahren. Lediglich 14% der CLL-Patienten sind jünger als 55 Jahre [13]. Das Risiko, an einer CLL zu erkranken nimmt mit steigendem Lebensalter zu, wobei kein Altersplateau erreicht wird. Männer sind circa doppelt so oft betroffen wie Frauen. Kaukasier erkranken deutlich häufiger als Schwarze und Asiaten. Das relative Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Kaukasiern beträgt für Schwarze 0,72 und für Asiaten 0,20 [14].

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die meisten CLL-Tumorzellen sind inaktiv und in der G0- oder frühen G1-Phase des Zellzyklus arretiert [15]. Die Proliferationsrate des relativ kleinen mitotisch aktiven Kompartiments der CLL-Zellen reicht nicht aus, um die Akkumulation maligner B-Zellen im peripheren Blut, Knochenmark und anderen betroffenen Organen hinreichend zu erklären. Man geht deshalb vorrangig von einer Fehlregulation apoptotischer Signale aus, welche durch Immortalisierung der Tumorzellen zur Akkumulation dieser führt. Über den B-Zell-Rezeptor (BCR), Zytokin- und Chemokinrezeptoren sowie direkten Kontakt mit akzessorischen und Stroma-Zellen werden diese stimulatorischen Signale in die Zellen des malignen Klon geleitet. Die Apoptosehemmung wird also im Wesentlichen durch Signale des Mikromilieus und nicht durch Defekte der Haupt-Apoptose-Signalwege vermittelt [16, 17]. Im Keimzentrum der sekundär lymphatischen Organe kommt es bei Antigenkontakt der B-Zellen zu somatischen Mutationen der Immunglobulin (Ig)-Gene im Rahmen der T-Zell-abhängigen Immunreaktion. Hierbei werden Punktmutationen in den Bereichen der Ig-Gene generiert, die für die variablen Regionen kodieren, was zur Bildung von Antikörpern mit höherer Affinität gegen das Antigen führt (Somatische Hypermutation, SHM). Bezüglich des Durchlaufens einer SHM im malignen Zellklon lassen sich zwei Untergruppen der CLL unterscheiden (Abb. 4). Erstere weist einen unmutierten IGHV-Status (unmutierte variable Regionen der schweren und leichten Ketten der Ig) und einen aggressiveren klinischen Verlauf auf als die zweite CLL-Variante mit mutiertem IGHV-Status.

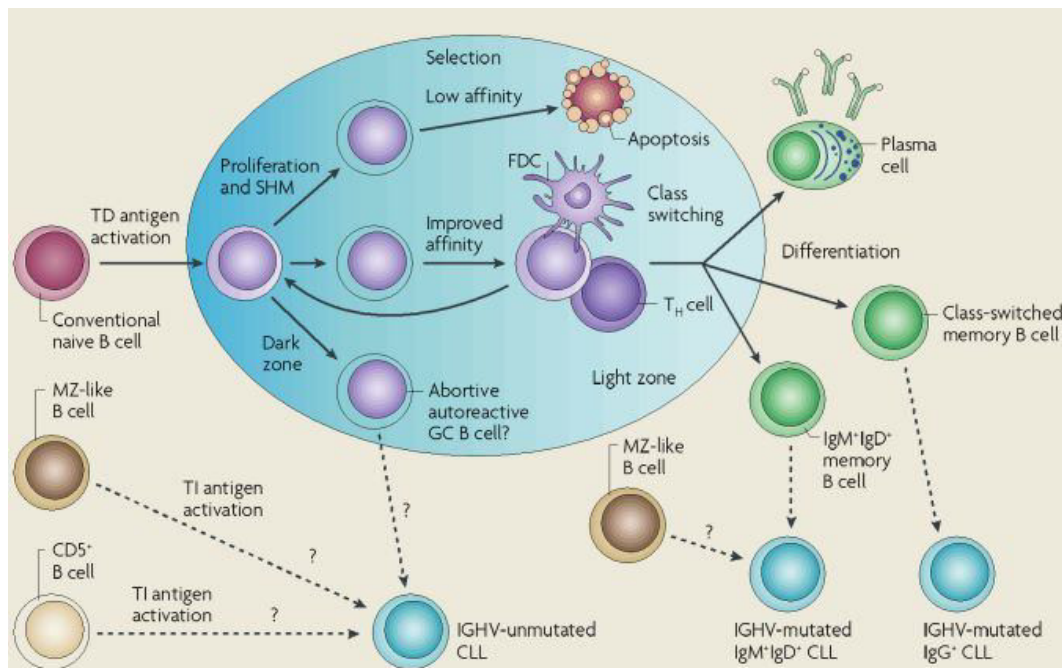


Abb. 4 Woher stammt die Vorläuferzelle des malignen CLL-Zellklons (hellblau)? Bei IGHV-mutierter CLL wird derzeit eine Entstehung aus Post-Keimzentrums-B-Zellen (grün) angenommen. Die Tumorzellen bei IGHV-unmutierter CLL entstammen voraussichtlich von Antigen-aktivierten B-Zellen, aber es besteht Uneinigkeit darüber, ob diese konventionelle, naive B-Zellen (rot), CD5-positive B-Zellen (hellbraun) oder Marginalzonen-ähnliche B-Zellen (dunkelbraun) sind. Weiterhin ist ungeklärt, ob die Zellaktivierung Teil einer T-Zell-abhängigen (TD) oder -unabhängigen (TI) Immunreaktion ist. aus [15]

Einige Studien konnten zeigen, dass die malignen Zellklone bei verschiedenen Patienten häufig strukturell ähnliche BCR besitzen, was als ein Indiz für das Erkennen eines oder mehrerer gemeinsamer Antigene gewertet wird. Möglicherweise führen also latente Virusinfektionen oder kommensale Bakterien zur repetitiven Aktivierung der B-Zell-Klone. Ferner findet sich, insbesondere bei CLL mit unmutiertem variablen Regionen der schweren Ketten der Ig (IGHV) ein hohes Maß an Poly- und Autoreaktivität der BCR, was zum Beispiel die Stimulation einer CLL-Zelle sowohl durch Autoantigene als auch durch mikrobielle Antigene erlaubt [18]. Der genaue zelluläre Ursprung der CLL-Zellen ist weiterhin ungeklärt, genauso wie die initiale Läsion, die dieser Ursprungszelle einen Überlebensvorteil sichert. Die Tumorzellen entsprechen kleinen, morphologisch reif erscheinenden B-Lymphozyten. Typisches Merkmal ist die Ko-Expression des T-Zell-assoziierten Oberflächenantigens CD5 mit B-Zell-spezifischen Markern wie CD19 und CD20 und nur geringer Oberflächen-Ig-Expression (sIg). Meist liegt eine IgM- oder eine IgG/IgM-Ko-Expression vor. Es besteht eine Restriktion der leichten Ig-Ketten auf einen der beiden Typen Kappa (κ) oder Lambda (λ) als Zeichen der Monoklonalität der CLL. IGHV-mutierte Tumorzellen stammen vermutlich von B-Gedächtnis-Zellen - nach Antigenkontakt und Durchlauf einer Keimzentrumsreaktion - ab. Des Weiteren gibt es deutliche Hinweise, dass auch CLL-

Zellen mit unmutiertem IGHV-Status von antigen-erfahrenen B-Zellen abstammen, die Eigenschaften von B-Gedächtniszellen erlangen [15]. Zytogenetische Aberrationen sind in der frühen Krankheitsphase selten und kommen deshalb nicht als auslösende Faktoren in Betracht. Während chromosomale Translokationen kaum vorkommen, entwickeln jedoch etwa 80% der Patienten im Verlauf der Erkrankung meist Deletionen oder numerische Chromosomenaberrationen. Am weitesten verbreitet ist eine Deletion in der Bande 13q14. Aufgrund ihrer möglichen pathogenetischen Relevanz wurde diese Region eingehend auf relevante Gene untersucht. Man fand zwei micro-RNA-Gene, die für miR-15a und miR-16-1 kodieren. Die entsprechende Herabregulation dieser beiden Gene geht mit einer Überexpression des antiapoptotischen Bcl-2 einher [19]. Bei solitärem Auftreten dieser Chromosomenveränderung besteht somit eine günstige Krankheitsprognose. Weitere häufig zu beobachtende Aberrationen sind Trisomie 12 sowie Deletionen der Regionen 11q22-23 und 17p13, die sich nachteilig auf den Krankheitsverlauf, Überlebenszeit und Wirksamkeit bestimmter Chemotherapeutika auswirken.

Die Ätiologie der CLL ist unklar. Einige Studien zeigen eine erhöhte Inzidenz bei landwirtschaftlich tätigen Personen [20-22], bei Arbeitern in der gummiverarbeitenden und in der Erdöl-Industrie [23]. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch bis heute nicht gefunden werden. Auch wurden die Ergebnisse in anderen Arbeiten teilweise widerlegt [24]. Intensiv wurde eine Relation zwischen CLL und anderen Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Allergien, untersucht. Eine eindeutige Verbindung konnte jedoch nicht festgestellt werden [25]. Ferner gibt es bisher keinen Nachweis von Viren oder Onkogenen, die für die initiale Läsion der CLL-Ursprungszelle verantwortlich gemacht werden könnten. Kontrovers diskutiert wird der Stellenwert ionisierender oder nicht-ionisierender Strahlung für die Krankheitsentstehung. Die Ergebnisse der Studien sprechen hier mehrheitlich gegen einen signifikanten Einfluss beider Strahlen-Entitäten [26]. Gesichert ist lediglich die Beteiligung hereditärer genetischer Faktoren. Kinder von CLL-Patienten haben in Relation zur Normalbevölkerung ein 3-fach erhöhtes Risiko [3]. Klonale B-Zell-Populationen mit einem CLL-ähnlichen Phänotyp finden sich bei 3,5% der gesunden Bevölkerung, wobei die diagnostischen Kriterien für eine CLL nicht erfüllt sind. Diese als monoklonale B-Lymphozytose (MBL) bezeichnete Entität stellt sehr wahrscheinlich eine Vorstufe der CLL dar. Dafür sprechen unter anderem ein gehäuftes Auftreten bei Verwandten von CLL-Patienten, Vorkommen CLL-typischer chromosomaler Aberrationen und charakteristischer IGHV-Gene [15].

1.1.4 Symptome/Klinisches Bild und Komplikationen

Die Initialsymptomatik ist meist uncharakteristisch. Neben Lymphknotenschwellungen dominieren unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abge-

schlagenheit und Leistungsminderung, die in der Regel mit einer koexistenten Anämie korrelieren. Etwas seltener bestehen Infektneigung, Gewichtsverlust und vermehrte Schweißneigung [27-30]. In 30 bis 60% der Fälle jedoch erfolgt die Diagnosestellung ausschließlich im Rahmen von Routine-Blutuntersuchungen, ohne Vorliegen klinischer Manifestationen [31, 32].

Im Krankheitsverlauf zeigt die CLL ein sehr breites Spektrum an klinischen und laborchemischen Veränderungen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird:

- **Lymphknotenschwellungen**
Diese liegen bei 70 bis 80% der Patienten bereits bei Diagnosestellung vor [28, 33]. Am häufigsten sind die zervikalen, dann die axillären und inguinalen Lymphknotenstationen betroffen. Auch hiläre und mediastinale Lymphknoten können beteiligt sein. Befallene Lymphknoten zeigen sich bei Palpation typischerweise mittelhart, indolent und in der Unterhaut verschieblich.
- **Splenomegalie**
Milzvergrößerungen bei CLL gehen in der Regel mit einer parallel vorliegenden Lymphadenopathie einher. Bei über die Umbilikallinie hinaus reichender Splenomegalie kann es zu Milzinfarkten, subkapsulären Blutungen und Perisplenitiden mit linksseitigen, in den Thorax ausstrahlenden Schmerzen kommen. Spontane Milzrupturen treten nur sehr selten auf.
- **Hepatomegalie**
Lymphatische Infiltrierung insbesondere der periportalen Felder bedingt eine Größenzunahme der Leber, die in fortgeschrittenen Stadien fast immer besteht [34]. Dies führt teilweise zu deutlich verminderter Syntheseleistung. Das seltene Auftreten von Ikterus bei CLL-Patienten ist dagegen eher auf Hämolyse oder Kompression durch periportale Lymphknotenschwellungen zurückzuführen.
- **Lunge**
Eine Lungenbeteiligung bei CLL ist seltener durch direkte Parenchyminfiltration, als viel häufiger durch bronchopulmonale Infekte, Bronchuskompressionen durch mediastinale und hiläre Lymphknotenvergrößerungen sowie Zirkulationsstörungen in den Lungenkapillaren bei ausgeprägter Leukozytose bedingt [35, 36]. Pleuraergüsse treten im Laufe der Erkrankung relativ häufig auf.
- **Herz**
Eine leukämische Infiltration des Perikards kann zu Perikardergüssen führen. Eine Infiltration des Myokards ist äußerst selten.
- **Gastrointestinaltrakt**
Durch Befall der Mukosa und Submukosa, die in nahezu allen Fällen vorliegt, können Diarrhoen oder ileusartige Beschwerden auftreten sowie Ulzerationen der Magen-/Darmwand bis hin zur Perforation entstehen. Ferner ist der Gastrointestinaltrakt bei Kompression durch mesenteriale Lymphknotenpakete sowie durch eine vergrößerte Leber und Milz betroffen. Hämorrhagien können auch ohne Ulzerationen bei vorliegender Thrombozytopenie auftreten.

- **Urogenitaltrakt**
Unspezifische Symptome wie Proteinurie, Schmerzen in der Lendengegend und Hämaturie dominieren bei leukämischer Infiltration des Urogenitaltrakts. Die Retentionswerte können dabei zwischen normalen und hochpathologischen Werten schwanken. Durch gesteigerten Purinkatabolismus, der insbesondere auch therapiebedingt ist, treten Harnsäuresteine gehäuft auf. Auch Pyelonephritiden entstehen vermehrt, was auf die krankheitsbedingte Immunsuppression zurückzuführen ist.
- **Haut**
Leukämische Infiltrationen der Haut sind selten und kommen überwiegend in fortgeschrittenen Stadien vor. Es gibt jedoch Einzelfälle der CLL mit isoliertem Hautbefall ohne Lymphknotenschwellungen und mit aleukämischem Verlauf. Häufig ist dagegen das Auftreten eines Herpes zoster aufgrund Immundefizienz. Die Immunsuppression ist auch verantwortlich für gehäufte Pyodermien, Furunkulosen und hyperergische Reaktionen nach Insektenstichen.
- **Nervensystem**
Intrazerebrale Blutungen bei ausgeprägter Thrombozytopenie oder der selteneren leukämischen Infiltration können ein breites Spektrum klinischer Symptome hervorrufen, das von Kopfschmerzen bis hin zum zerebralen Koma reicht. Werden Hirnnerven oder deren Kerngebiete infiltriert, so entstehen neurologische Phänomene wie zentrale Fazialisparesen, Trigeminusneuralgien, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel und Hörstörungen.
- **Skelettsystem**
Ossäre Symptome sind eher selten. Hauptsächlich liegt eine Osteoporose vor, wobei diese röntgenologisch meist nicht von einer diffusen Knocheninfiltration zu unterscheiden ist. Selten kommt es zu lokalisierten osteolytischen Veränderungen.
- **Immundefekt**
Infektkomplikationen stehen bei der CLL häufig im Vordergrund und beherrschen Morbidität und Mortalität. Neben einer CLL-bedingten Hypogammaglobulinämie und Granulozytopenie tragen auch Steroide und Zytostatika zur weiteren Schwächung der Immunabwehr bei. Am häufigsten sind Pneumonien, Bronchitiden, Harnwegsinfektionen, pyogene Hautinfektionen, Herpes zoster und Septitiden [37].
- **Autoimmunphänomene**
Im Rahmen der immunologischen Dysregulation treten gehäuft Autoimmunerkrankungen auf, die sich vor allem gegen das hämatopoetische System richten. Am häufigsten sind: Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) bei 5 bis 37% der CLL-Patienten, Pure Red Cell Aplasie (PRCA) bei 6 bis 36% der Patienten und Autoimmunthrombozytopenie (AITP) bei 2 bis 3% der Patienten [38-41].
- **Zelluläres Hyperviskositätssyndrom**

Sehr selten kann sich bei CLL-Patienten ein zelluläres Hyperviskositätssyndrom ausbilden. Dies ist in der Regel erst bei einer Hyperleukozytose $> 500 \times 10^9/l$ möglich. Hierdurch können Zirkulationsstörungen in grundsätzlich allen Organen entstehen [42].

Die Transformation einer CLL in ein hochmalignes NHL wurde 1928 erstbeschrieben und wird als Richter-Syndrom bezeichnet. Die Inzidenz beträgt 2 bis 8% [43]. Transformationen in eine PLL, ein Plasmozytom, ein Hodgkin-Lymphom oder eine akute lymphatische Leukämie (ALL) sind seltener. CLL-Patienten haben zudem unabhängig von der Therapie, ein erhöhtes Risiko, an einer nicht-hämatologischen Neoplasie zu erkranken. Die häufigsten Zweitneoplasien sind Bronchialkarzinome, Hirntumoren und Melanome [44].

1.1.5 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen richtet sich nach der primären Befundkonstellation, die in der Regel durch Leukozytose mit oder ohne Lymphadenopathie charakterisiert ist. Die folgenden diagnostischen Maßnahmen sind indiziert:

- Anamnese: Infektneigung, B-Symptomatik, Leistungsminderung
- Klinische Untersuchung: Lymphknotenstatus, Hepato-/Splenomegalie, Blutungszeichen, Anämiezeichen
- Labor: Blutbild, Differentialblutbild, Lactatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP), Elektrophorese, Immunphänotypisierung
- Röntgen-Untersuchung des Thorax: mediastinale Lymphknotenvergrößerungen, Pleuraerguss

Deuten die Befunde aus den obigen Untersuchungen auf das Vorliegen einer CLL hin, so kann die Diagnose durch folgende Kriterien der „IWCLL-NCI-sponsored Working Group“ gesichert werden [45, 46]:

- Lymphozytose $\geq 5 \times 10^9/l$ B-Lymphozyten im peripheren Blut, die mindestens 3 Monate anhält, wobei die Klonalität der B-Lymphozyten durchflusszytometrisch gesichert sein muss
- Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten im Blutausstrich mit schmalem Zytoplasmasaum und dichtem Zellkern mit teilweise verklumptem Chromatin und ohne erkennbare Nukleoli; charakteristisch sind auch Gumprecht'sche Kernschatten; auch Mischformen mit größeren oder atypischen Zellen, Zentrozyten oder Prolymphozyten kommen vor; übersteigt der Anteil an Prolymphozyten jedoch 55%, so ist von einer B-PLL auszugehen
- die CLL-Zellen koexprimieren in der Immunphänotypisierung der peripheren Blutlymphozyten das T-Zell-Antigen CD5 sowie die B-Zell-Oberflächen-Antigene CD19, CD20 und CD23; membranständige Immunglobuline, CD20

und CD79b werden im Vergleich zu normalen B-Zellen typischerweise nur schwach exprimiert; Monoklonalitätsnachweis durch Ig-Leichtkettenrestriktion (κ oder λ)

Nicht zwangsweise erforderlich, aber dennoch sinnvoll, um die Prognose vorherzusagen und die Tumorlast abzuschätzen, sind folgende zusätzliche Untersuchungen [3]:

- Zytogenetik: durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können bei über 80% der CLL-Patienten chromosomale Aberrationen detektiert werden [47]; insbesondere bei Vorliegen einer Deletion am kurzen Arm von Chromosom 17 ergeben sich therapeutische Konsequenzen
- Bestimmung des IGHV-Mutationsstatus, des Gebrauchs von IGVH3.21 und der ZAP-70- oder CD38-Expression
- Labor: Serum-Ig zur Erfassung eines sekundären Antikörpermangelsyndroms; Coombs-Test zur Erkennung antierythrozytärer Antikörper; Berechnung der Lymphozytenverdopplungszeit (LVZ) als Prognoseparameter; Thymidinkinase (TK) und β_2 -Mikroglobulin (β_2 -MG); Infektionsstatus mit Hepatitis B- und C- sowie CMV- und HIV-Serologie
- Knochenmarksuntersuchung: Bestimmung des Ausmaßes und des Musters der Knochenmarkinfiltration (diffus, interstitiell oder nodulär); diese Parameter haben eine eher geringe prognostische Bedeutung; die Knochenmarkpunktion ist jedoch essenziell zur Klärung der Ursache unklarer Zytopenien (Leukämieinfiltration, Autoimmunzytopenien, Knochenmarksaplasie durch Zytostatika) sowie zur Überprüfung des Ansprechens einer Therapie
- Apparative Diagnostik (Sonographie des Abdomens, Röntgen-Untersuchung des Thorax, in unklaren Fällen auch CT des Thorax oder des Abdomens): zur Abschätzung der Beteiligung abdomineller oder intrathorakaler Organe sowie des Ausmaßes der Lymphknotenvergrößerungen in diesen Regionen
- Histopathologie eines vergrößerten Lymphknotens: ermöglicht eine bessere Abgrenzung zu verwandten Entitäten, die ähnliche Oberflächenmarker exprimieren

1.1.6 Staging und Prognosekriterien

Eine typische Eigenschaft der CLL ist ihre Heterogenität. Ein Teil der Patienten kann über Jahre hinweg ein nahezu normales Leben führen ohne Notwendigkeit einer CLL-spezifischen Therapie. Bei anderen Patienten kommt es trotz Therapie zu einem rasch fortschreitenden, schwerwiegenden Verlauf. Die Überlebenszeiten nach Diagnosestellung variieren zwischen einigen Monaten und Jahrzehnten. In den letzten Jahren wurden einige Prognoseparameter identifiziert, die dazu beitra-

gen, die Erkrankung in verschiedene prognostische Subgruppen einzuteilen und somit den individuellen Verlauf besser vorhersagen zu können.

1.1.6.1 Klinische Stagingssysteme

Die gängigsten Klassifikationssysteme zur Stadieneinteilung der CLL sind die von Binet und Rai [48, 49]. Die Zuordnung von Patienten in einzelne Tumorstadien erfolgt hierbei nach der Tumorlast und der Ausprägung der hämatopoetischen Insuffizienz. In diese Einteilungen gehen somit lediglich Befunde der körperlichen Untersuchung (Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie) sowie die beiden Laborparameter Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl ein. Obwohl die Heterogenität im Krankheitsverlauf der CLL dadurch nur partiell abgebildet werden kann, sind beide Systeme unverändert ein gutes und einfaches Werkzeug, um die Prognose grob abzuschätzen und Therapieentscheidungen zu treffen.

Einen besonderen Stellenwert hat die sogenannte „Smoldering-CLL“, eine milde Sonderform des Stadiums A nach Binet [50]. Sie stellt eine prognostisch besonders günstige Verlaufsform dar, mit nahezu gleicher Lebenserwartung wie die altersadaptierter Kontrollgruppen. Von einer „Smoldering-CLL“ spricht man, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Binet Stadium A
- nicht-diffuse Knochenmarkinfiltration
- Hämoglobin $\geq 13,0$ g/dl
- periphere Blutlymphozyten $< 30 \times 10^6/l$
- LVZ > 12 Monate

Etwa ein Drittel der Patienten in Stadium A nach Binet können der „Smoldering CLL“ zugeordnet werden.

Weitere Einteilungsversuche wurden unter anderem von der IWCLL sowie von Rundles, Jaksic und von Mandelli und Mitarbeitern unternommen [51-54]. Diese konnten sich jedoch nicht durchsetzen. Die internationalen Studien verwenden weiterhin die Binet- oder Rai-Stadieneinteilungen, wobei erstere in Europa und letztere in den Vereinigten Staaten populärer ist.

1.1.6.2 Klassische Prognoseparameter

Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung scheint bei weiblichen Patienten länger zu sein als bei männlichen [55]. Diese Beobachtung stimmt mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Mehrzahl der Tumorleiden im Allgemeinen überein. Die genauen Ursachen hierfür sind weiterhin unklar. Auch das

Alter der Patienten bei Diagnosestellung gilt als unabhängiger Prognoseparameter. Während das mediane Gesamtüberleben mit zunehmenden Patientenalter absinkt (11,8 Jahre bei unter 55-jährigen versus 6,4 Jahre bei über 75-jährigen) ist das relative Überleben, verglichen mit der gesunden, jeweils altersadaptierten Normalbevölkerung, bei jüngeren Patienten niedriger als bei älteren. Die Gruppe der CLL-Patienten, die bei Erstdiagnose älter als 75 Jahre sind, weist sogar eine normale Lebenserwartung relativ zum Bevölkerungsdurchschnitt auf [56]. Weiterhin korreliert eine atypische Zellmorphologie, definiert durch das Vorkommen von Prolymphozyten oder Zentrozyten mit einer ungünstigen Prognose [57]. In der Histologie des Knochenmarks können bei der CLL vier verschiedene Infiltrationsmuster unterschieden werden: nodulär, interstitiell, gemischt (nodulär und interstitiell) und diffus. Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall weisen dabei gegenüber den anderen Entitäten eine etwas kürzere mediane Überlebenszeit auf [58]. Das Infiltrationsmuster bei der Knochenmarkbiopsie korreliert gewöhnlich mit dem Krankheitsstadium. Ein diffuses Infiltrationsmuster wird folglich meist bei fortgeschrittener Krankheit gefunden, wohingegen eine nicht-diffuse Infiltration des Knochenmarks in frühen Krankheitsstadien häufiger ist. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass Patienten, die bereits in frühen Krankheitsstadien ein diffuses Infiltrationsmuster besitzen, im Mittel schneller eine Progredienz der Erkrankung zeigen. Klinische Parameter wie Hepatomegalie, Splenomegalie und Ausmaß und Lokalisation der Lymphadenopathie scheinen allenfalls eine geringe prognostische Bedeutung zu besitzen [59-61]. Dahingegen hat der körperlicher Aktivitätszustand (ermittelt nach Karnofsky-Index oder Zubrod-Skala) nach neueren Untersuchungen wohl eine signifikante prognostische Aussagekraft [62, 63].

1.1.6.3 Hämatologische Parameter

Während die Bedeutung des Hämoglobinspiegels und der absoluten Thrombozytenzahl in die Stagingssysteme nach Rai und Binet eingeht, zeigen der absolute Leukozyten- und der Lymphozytenwert im Blut nur für frühe Krankheitsstadien (Binet A) eine prognostische Relevanz [64, 65]. Ein wichtiger prognostischer Parameter ist dagegen die LVZ. Darunter versteht man die Zeitdauer, in der sich die absolute Lymphozytenzahl im peripheren Blut verdoppelt. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit einer LVZ von weniger als 12 Monaten einen aggressiveren Krankheitsverlauf und eine schlechtere Überlebenschance hatten, als Patienten mit einer längeren LVZ [59, 66-68]. Die LVZ stellt einen einfach zu bestimmenden und verlässlichen Parameter dar, der innerhalb kurzer Zeit ermittelt werden kann.

1.1.6.4 Serummarker

Für einige relativ einfach zu bestimmende Parameter der Tumorlast und der Krankheitsaktivität konnte in Studien eine prognostische Relevanz gezeigt werden. Die Serumspiegel von LDH, Harnsäure, alkalischer Phosphatase (AP) und IgA scheinen hier von eher geringer Bedeutung. Vielversprechende Marker sind hingegen β 2-MG, TK und das lösliche CD23 (sCD23). β 2-MG ist eine Untereinheit des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Klasse I (MHC-I), der sich auf der Oberfläche fast aller, kernhaltiger Zellen befindet und der Antigenpräsentation dient. Die TK ist ein Enzym, das für den DNA-Aufbau durch Einbau des Nukleosids Thymidin essenziell ist. Insbesondere Zellen in der Interphase produzieren dieses Enzym im Gegensatz zu Zellen in der Ruhephase. Der Serum-TK-Spiegel kann deshalb als Marker der Zellproliferation aufgefasst werden. In verschiedenen Studien [65, 69-71] konnte eine prognostische Bedeutung dieser Parameter bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Neuere Prognoseparameter, für die in aktuellen Studien eine Bedeutung für die Verlaufsvorhersage der Erkrankung gefunden wurde, sind zirkulierendes CD20 (cCD20), lösliches CD27 (sCD27), lösliches CD44 (sCD44), die Interleukine 6, 8 und 10 sowie Thrombopoietin (TPO). Um deren Relevanz für die Krankheitsprognose genauer einschätzen zu können, sind allerdings weitere Untersuchungen notwendig.

1.1.6.5 Proliferationsmarker

Als Marker des Zellumsatzes gelten die oben bereits genannten Parameter LVZ und Serum-TK-Spiegel. Die LVZ ist sehr individuell im klinischen Kontext jedes Patienten zu sehen, da dieser Wert erst retrospektiv erhoben werden kann und die absoluten Blutzellzahlen durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Ein weiterer Proliferationsmarker ist die Telomerlänge. Patienten mit kürzerer Telomerlänge, die mit einer höheren Telomeraseaktivität korreliert, weisen einen ungünstigeren klinischen Verlauf auf [72, 73].

1.1.6.6 Angiogenesemarker

Neben der bereits ausführlich untersuchten Rolle der Angiogenese bei Wachstum und Metastasierung solider Tumore, konnte in den letzten Jahren auch ein Einfluss in der Pathogenese hämatopoetischer Malignome gezeigt werden. So wurde bei der CLL eine Zunahme der Gefäßdichte im Knochenmark und in befallenen Lymphknoten gefunden [74]. Ferner fand man, dass CLL-Zellen beträchtliche Mengen proangiogenetischer Moleküle freisetzen, wie zum Beispiel vascular endothelial growth factor (VEGF) und basic fibroblast growth factor (bFGF). Dabei zeigte sich eine Assoziation zwischen intrazellulärem bFGF-Spiegel und dem kli-

nischen Stadium sowie eine inverse Korrelation zwischen intrazellulärem VEGF-Level und Gesamtüberleben [75]. Darüber hinaus konnte auch die Expression der VEGF-Rezeptoren 1 und 2 bei CLL-Zellen nachgewiesen werden. Eine erhöhte Expression von VEGF-Rezeptor 2 ging dabei mit einem kürzeren Gesamtüberleben einher [76]. Weitere Moleküle, die in indirekter Weise auf die Gefäßneubildung einwirken, sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Beispiele dafür sind Metalloproteinase-9 (MMP-9) und Syndecan-1 (CD138).

1.1.6.7 Zytogenetik/Molekulare Marker

Bei 80% der CLL-Patienten lassen sich im Verlauf der Erkrankung mittels FISH chromosomale Aberrationen feststellen. Die häufigste Anomalie ist dabei eine Deletion im langen Arm von Chromosom 13 (Tab. 1).

Aberration	Häufigkeit (single center; alle Binet- Stadien)	Häufigkeit (CLL1-Studie; Binet- Stadium A)	Häufigkeit (CLL4-Studie; Binet- Stadium B oder C)	Häufigkeit (CLL3-Studie; frühe autologe Transplantation)	Häufigkeit (CLL2H- Studie; Flu- darabin- refraktär)
13q (del(13q14))	55%	59%	53%	52%	48%
11q (del(11q22- 23))	18%	10%	21%	22%	32%
Trisomie 12 (12q13)	16%	13%	11%	12%	18%
17p (del(17p13))	7%	4%	3%	3%	27%
6q (del(6q21))	6%	2%	9%	6%	9%

Tab. 1 Häufigkeit chromosomaler Aberrationen in Studien der DCLLSG. aus [77]

Patienten mit einer 17p- oder einer 11q-Deletion weisen eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit normalem Karyotyp oder mit einer 13q-Deletion. Die Bedeutung einer Trisomie 12 für die Prognose ist unklar. Eine Studie, in der Patienten mit dieser Aberration die kürzesten Überlebenszeiten aufwiesen [78], konnte in späteren Untersuchungen nicht untermauert werden [79, 80]. Bestimmte zytogenetische Aberrationen korrelieren auch mit klinischen Merkmalen. So zeigt sich bei Patienten mit 17p-Deletion häufiger eine Therapieresistenz auf Fludarabin. Träger einer 11q-Deletion weisen eine deutlicher ausgeprägte Lymphadenopathie und B-Symptomatik auf. Ein weiterer wichtiger Prognoseparameter ist der Muta-

tionsstatus der IGHV-Gene. Ein unmutierter IGHV-Status deutet auf eine ungünstigere, aggressivere Form der CLL hin [81]. Verschiedene Surrogatparameter, die mit dem IGHV-Mutationsstatus korrelieren, wurden in der Folgezeit identifiziert. Die bedeutendsten unter diesen sind CD38 und ZAP-70. Unterschiedliche Festlegung der cut-off-Werte und laborchemische Schwierigkeiten bei der Bestimmung führen jedoch dazu, dass deren Validität als Surrogate nicht gesichert ist [82].

1.1.7 Therapieoptionen

Die klassische Chemotherapie bzw. Immunchemotherapie bildet das Fundament der CLL-Therapie. Nahezu alle Patienten werden initial mit Chemotherapeutika behandelt, wenngleich weitere Therapieformen zur Verfügung stehen. Bei ausgewählten Patienten mit Vorliegen bestimmter Kriterien, die auf eine ungünstige Prognose hindeuten, kann eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) in Betracht gezogen werden. Im Folgenden wird zunächst kurz auf alternative Behandlungsmöglichkeiten eingegangen, bevor konventionelle Therapieschemata detaillierter geschildert werden.

1.1.7.1 Strahlentherapie

Neben der Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung vor einer geplanten SZT, bleibt die Nutzung radiotherapeutischer Verfahren bei der CLL auf wenige Anwendungsgebiete beschränkt. So wird eine fraktionierte Bestrahlung gelegentlich bei symptomatischer Splenomegalie oder zur Verkleinerung von größeren Lymphompaketen, welche Kompressionssymptome auslösen, eingesetzt.

1.1.7.2 Leukapherese

Zur Vermeidung eines zellulären Hyperviskositätssyndroms kann bei peripheren Lymphozytenwerten $> 500 \times 10^9/l$ die Zellzahl durch Leukapherese zumindest vorübergehend gesenkt werden. Dazu werden Leukozyten mittels Blutzellseparatoren aus kontinuierlich dem Kreislauf entnommenen und reinfundierten Blut herausgefiltert [82].

1.1.7.3 Chirurgische Maßnahmen

Einzige operative Maßnahme im Rahmen der CLL-Behandlung ist die Splenektomie. Indikationen sind, neben Hypersplenismus, insbesondere steroidrefraktäre, autoimmune Zytopenien.

1.1.7.4 Konventionelle Therapiekonzepte

Bis vor einigen Jahren war die Therapie der CLL durch palliative Behandlungsansätze geprägt. Neue Therapiestrategien und eine Vielzahl neuer Medikamente haben diese Situation verändert. Neben der allogenen SZT mit ihrer kurativen Intention wächst die Überzeugung, auch mit Immuntherapien oder kombinierten Immunchemotherapien die Erkrankung künftig heilen zu können. Die Überlebensdauer ist in den letzten Jahren bereits signifikant angestiegen [83]. Durch diese Entwicklungen hat sich die therapeutische Führung von CLL-Patienten erheblich gewandelt (Tab. 2).

CLL ist die klassische Leukämie des älteren Menschen. Komorbidität und eine reduzierte körperliche Fitness erfordern folglich häufig angepasste, modifizierte und dosisreduzierte Medikamenten-Kombinationen. Die CLL-Therapie wird dadurch zunehmend individualisiert und auf den einzelnen Patienten abgestimmt. Das Ziel ist nicht die reine Lebensverlängerung, sondern diese mit möglichst guter Lebensqualität zu erreichen.

Prinzipiell bestehen hierbei vier Therapiemöglichkeiten:

- Beobachtung ohne Therapie („watchful wait“)
- Chemotherapie, ggf. Immunchemotherapie
- allogene SZT
- autologe SZT

Erstlinientherapie

In frühen Erkrankungsstadien (Binet A und B, Rai 0 bis II) hat sich bei Patienten, bei denen keine Krankheitssymptome vorliegen, die „watchful wait“-Strategie durchgesetzt. Asymptomatische Patienten sollen 3-monatlich kontrolliert werden. Im Rahmen dessen werden zumindest ein peripheres Blutbild sowie die Palpation von Leber, Milz und sämtlicher Lymphknotenstationen durchgeführt. Besondere Aufmerksamkeit soll auf das Auftreten von autoimmunen Zytopenien gelegt werden, die gelegentlich auch in frühen Erkrankungsphasen auftreten können. Alternativ wird im Rahmen von Studien geprüft, ob eine frühe Therapie, die auf eine vollständige Eradikation des malignen Klons abzielt, bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren Überlebensvorteile bietet. Bisherige Studien zeigten, dass es möglich ist, diese Behandlung in den frühen Erkrankungsstadien relativ sicher

und mit geringen Nebenwirkungen durchzuführen [71, 84]. Ob dies jedoch in einer verminderten Gesamtmorbidität und -mortalität resultiert, ist momentan noch unklar und wird aktuell zum Beispiel in der Auswertung des CLL7-Protokolls der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) überprüft.

Eine klare Therapieindikation besteht hingegen für fortgeschrittene (Binet C, Rai III und IV) sowie für symptomatische oder aktive Erkrankungen. Eine aktive Erkrankung ist durch Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden Bedingungen charakterisiert: signifikante B-Symptomatik; nicht durch Autoimmunphänomene ausgelöste Zytopenien; Symptome oder Komplikationen verursacht durch Lymphadenopathie, Hepato- oder Splenomegalie; AIHA oder AITP mit mangelhaften Ansprechen auf eine Kortikosteroid-Therapie. Um die optimale Therapiemodalität auswählen zu können, sollten die physische Kondition und Fitness des Patienten sowie zumindest im Rahmen klinischer Studien die Zytogenetik bestimmt werden. Für Patienten mit guter körperlicher Verfassung („go go“), definiert durch eine normwertige Kreatinin-Clearance und einen niedrigen Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Punktwert, ist eine kombinierte Immunchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) die Therapie der Wahl. Liegt bei diesen Patienten zusätzlich der chromosomale Defekt einer 17p-Deletion vor, sind die Ansprechraten deutlich geringer. Eine Alternative besteht in einer Alemtuzumab-Monotherapie. Die CLL2H-Studie der DCLLSG zur Therapie fludarabinrefraktärer Patienten mit Alemtuzumab zeigte auch bei 17p-Deletion gute Ansprechraten [85]. Dass Alemtuzumab bei diesen Patienten effektiv ist, wird auch durch weitere Studien bestätigt [86, 87]. Die so erreichten Remissionen sind allerdings noch vergleichsweise kurz, so dass bei diesen Patienten frühzeitig eine allogene SZT in Betracht gezogen werden sollte. Bei Patienten mit insuffizienter Nierenfunktion oder relevanten Komorbiditäten („slow go“) ist Chlorambucil das Standard-Zytostatikum in der Erstlinientherapie, falls möglich in Kombination mit CD20-Antikörpern [88]. Die Vorteile dieses Medikaments liegen in dessen relativ geringen Neben- und Wechselwirkungen sowie der einfachen, oralen Verabreichung. Nachteilig wirken sich hingegen eine geringe Rate erzielter kompletter Remissionen (CR) und mögliche Komplikationen wie prolongierte Zytopenien und Myelodysplasien nach permanenter Einnahme über lange Zeit aus. Alternativen zu Chlorambucil sind dosisreduzierte Fludarabin-haltige Regime. Besteht bei „slow go“-Patienten darüber hinaus eine 17p-Deletion, so ist eine Chlorambucil-Therapie nicht erfolgversprechend. Für diesen Fall existieren noch keine einheitlichen und eindeutigen Therapieempfehlungen.

Stadium	Fitness	Molekulare Zytogenetik	Erstlinientherapie	
			Standard	Alternativen (teilweise getestet in Phase-III-Studien)
Asymptomatische Patienten Binet A oder B (Rai 0 - II)	irrelevant	irrelevant	keine Therapie	Hochrisiko-Patienten sollten nur innerhalb klinischer Studien behandelt werden
Binet C (Rai III – IV) oder symptomatische Erkrankung (alle Stadien)	Go Go	keine del 17p	FCR	BR, FR, FA
		del 17p	FCR, A oder FA gefolgt von Allo SZT	
	Slow Go	keine del 17p	CLB+R, CLB+GA101	B, dosisreduziertes F, FC oder FCR
		del 17p	A, Hochdosis R, O	
Rezidiv	Fitness	Molekulare Zytogenetik	Rezidivtherapie	
			Standard	Alternativen
früh (< 1 Jahr bei Chemotherapie; < 2 Jahre bei Chemoimmuntherapie) = refraktäre Erkrankung	Go Go		A+Dexa, FA oder FCR gefolgt von Allo SZT	Lenalidomid, BR, BR+Kinaseinhibitor
	Slow Go		Therapiewechsel (wenn möglich in klin. Studien)	A (bei del17p), FCR Lite, BR, B, Lenalidomid, O, Hochdosis R, Kinaseinhibitoren
spät (> 1 Jahr bei Chemotherapie; > 2 Jahre bei Chemoimmuntherapie)	Go Go und Slow Go		Wiederholung der Erstlinientherapie	

Tab. 2 Algorithmus für die Erst- und Zweitlinientherapie der CLL. aus [89, 90]

Rezidivtherapie

Hält die erzielte Remission nach Erstlinientherapie länger als 12 Monate an (bzw. 24 Monate bei kombinierter Immunchemotherapie), so gilt die Empfehlung bei

Rezidiv oder Progress erneut die initiale Therapie zu wiederholen. Ist die Remissionsdauer hingegen kürzer oder spricht die Erkrankung auf die Erstlinien-Medikamente nicht an, so ist ein Wechsel im Therapieregime obligatorisch. Es existieren dabei verschieden Therapieoptionen, deren Vorteile bzw. Nachteile bezüglich dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und der behandlungsassoziierten Mortalität aktuell in vielen Studien gegeneinander abgewogen werden. Beispiele infrage kommender Behandlungsschemata sind:

- Alemtuzumab alleine oder in Kombination mit Fludarabin (FA) oder mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCA)
- Bendamustin mit Rituximab (BR)
- Flavopiridol
- Lenalidomid

1.1.7.5 Neue Medikamente in der CLL-Therapie

Die Behandlung der CLL erfährt aktuell tiefgreifende Veränderungen. Einige neue Medikamente wurden in den letzten Jahren in die Therapieempfehlungen aufgenommen und viele weitere befinden sich in fortgeschrittenen Phasen klinischer Studien [91-93]. Eine Übersicht über die momentane klinische Entwicklung neuer Präparate zeigt Tab. 3.

Kategorie	Medikament	Angriffspunkt
Antikörper	Obinutuzumab (GA 101)	CD20
	Dacetuzumab	CD40
	Lucatumumab	CD40
Immungentherapie	ISF35 (Adenovirus-CD154)	CD40
	CART 19 (gentechnisch veränderte T-Zellen)	CD19
Kleine modulare Immunopharmazeutika	Otlertuzumab	CD37
Bcl-2 Antagonisten	Navitoclax	Bcl-2 und Bcl-X
	Obatoclax	Bcl-2
	ABT-199	Bcl-2
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Fostamatinib	Milz-Tyrosinkinase
	Idelalisib	PI3K δ
	Ibrutinib	Bruton-Tyrosinkinase
	Dasatinib	Abl- und Src-Kinasen
Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitoren	Flavopiridol	CDK
	Dinaciclib	CDK 1, 2, 5, 9

	SNS-032	CDK 2, 7, 9
mTor-Inhibitoren	Everolimus	mTor
immunmodulatorische Agenzien	Lenalidomid	verschiedene

Tab. 3 Neue CLL-Medikamente. aus [90]

1.1.7.6 Stammzelltransplantation

Gemäß den neuesten Empfehlungen einer Konsensusgruppe der Europäische Organisation für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT) sollte jüngeren Patienten mit guten physischen Voraussetzungen, die innerhalb von 12 Monaten nach einer Therapie mit einem Purin-Analogen oder innerhalb von 24 Monaten nach einer Purin-Analoga-haltigen Kombinationstherapie ein Rezidiv erleiden, eine allogene SZT angeboten werden. Dasselbe gilt bei Purin-Analoga-refraktären Erkrankungen sowie bei 17p-Deletion unabhängig von anderen Vortherapien.

Das Outcome nach autologer Transplantation ist dem nach Immunchemotherapie nicht überlegen. Diese Therapiemodalität hat deshalb in den vergangenen Jahren an Bedeutung verloren.

1.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Seit den ersten klinischen Transplantationsversuchen in den 1950er Jahren hat sich die hämatopoetische SZT zu einem wichtigen Element der modernen Tumorthherapie und der Behandlung nicht-maligner Stammzell- und Immundefekte sowie bestimmter hereditärer Stoffwechselerkrankungen entwickelt. Durch Fortschritte auf den Gebieten der Transplantationsimmunologie, Stammzellbiologie sowie der immunsuppressiven und der supportiven Therapie wurden zahlreiche neue Indikationsgebiete erschlossen. Anwendungsbeschränkungen, bedingt durch Alter, Vorbehandlungen und Komorbidität können mehr und mehr gelockert werden [94].

Grundprinzip der hämatopoetischen SZT ist der Ersatz des hämatopoetischen Systems des Patienten durch Stammzellen, die entweder von einer anderen Person (allogene SZT), oder von einem zuvor entnommenen Teil der eigenen hämatopoetischen Stammzellen des Patienten (autologe SZT) stammen. Vor der Stammzellgabe wird durch Hochdosis-Chemotherapie, häufig in Kombination mit Teil- oder Ganzkörperbestrahlung, das hämatopoetische System des Patienten beseitigt bzw. geschwächt (Konditionierung).

1.2.1 Hämatopoetische Stammzellen

Hämatopoetische Progenitorzellen (HPC) sind durch Expression des Membranphosphoglykoproteins CD34 gekennzeichnet. Diese umfassen neben den linien-spezifisch determinierten, hämatopoetischen Vorläuferzellen auch die relativ kleine Population der pluripotenten, hämatopoetischen Stammzellen (HSC) [95, 96]. HSC zeichnen sich durch die Fähigkeit zur Selbstreplikation, Proliferation und Differenzierung in jede Zellform des lymphohämatopoetischen Systems aus. Bei intravenöser Gabe von HSC an einen myeloablativ vorbehandelten Patienten, siedeln sich die Zellen nach kurzer Zeit im Knochenmarkstroma an, was als „Homing“ bezeichnet wird und übernehmen dort die Hämatopoese. Neben CD34 wurden weitere stammzelltypische Oberflächenantigene identifiziert, zum Beispiel Thy-1 oder AC-133 (CD133) [97]. Da jedoch kein Marker für HSC allein spezifisch ist, ist ihre Kombination das entscheidende Kriterium zur Charakterisierung der Stammzellen. Auch das Fehlen bestimmter Oberflächenantigene trägt zur besseren Identifikation bei. So sind HSC typischerweise negativ für CD38. Dennoch gibt es bis heute keine routinetaugliche Referenzmethode zum direkten Nachweis von HSC [98].

In der Transplantations-Praxis hat sich das CD34-Antigen als hinreichend zuverlässige Zielstruktur für die Stammzellenanreicherung mit immunologischen Verfahren bewährt. Die Messung mittels Antikörpermarkierung im Durchflusszytometer erlaubt eine rasche und standardisierbare Aussage über die Quantität der CD34-positiven Zellen im peripheren Blut des Spenders sowie im Apheresat.

1.2.2 Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen

Für die Gewinnung pluripotenter, hämatopoetischer Stammzellen haben sich drei Methoden etabliert:

- Entnahme aus dem Knochenmark
- Gewinnung aus dem peripheren Blut
- Gewinnung aus Nabelschnurblut

1.2.2.1 Knochenmark

Das klassische Stammzellreservoir für die Gewinnung von HSC/HPC zur Stammzelltransplantation ist das Knochenmark [99]. Die Knochenmarkentnahme erfolgt durch wiederholte Markaspiration an den Spinae iliacae anteriores und posteriores in Vollnarkose. Bei Erwachsenen werden dem Spender in der Regel etwa 1.000-1.500 ml Knochenmarkblut in Vollnarkose entnommen, um die benötigte Zahl an mononukleären Zellen bzw. CD34-positiven Zellen zu erhalten.

1.2.2.2 Periphere Progenitorzellen

HSC zirkulieren in sehr geringer Anzahl auch bei normaler Hämatopoeseaktivität im peripheren Blut [100]. Bei intensivierter Hämatopoese, wie zum Beispiel in der Regenerationsphase nach myelosuppressiver Chemotherapie, werden HSC vermehrt ins Blut ausgeschwemmt [101]. Man spricht von einer „Mobilisierung“ der Stammzellen. 1988 zeigten Duhrsen und Kollegen, dass es nach Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) ebenfalls zur Mobilisation von hämatopoetischen Vorläuferzellen in die periphere Blutbahn kommt [102]. Das gängigste Verfahren zur Stammzellmobilisierung ist heute die 4- bis 7-tägige Stimulation mit G-CSF [103]. Nur bei der autologen SZT kommt auch das Verfahren der zytotoxischen Mobilisierung, meist mittels hochdosiertem Cyclophosphamid, infrage, wird aber heutzutage überwiegend mit einer G-CSF-Stimulation kombiniert. Weitere hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie der rekombinante humane stem-cell-factor (hSCF) oder der Chemokinrezeptorantagonist AMD3100 werden zur Zeit in klinischen Studien erprobt [104, 105]. Zum Zeitpunkt der maximalen Expansion des peripheren Blutstammzellpools werden die peripheren Progenitorzellen mittels ambulant durchführbaren Leukapheresen gewonnen.

Für eine erfolgsversprechende Transplantation wird eine Minstdosis an CD34-positiven Zellen von 2×10^6 /kg Körpergewicht (KG) bei autologer Transplantation und 4×10^6 /kg KG des Empfängers bei allogener Transplantation gefordert [106].

1.2.2.3 Nabelschnurblut

1988 gelang Gluckman und Mitarbeitern bei einem Kind mit Fanconi-Anämie die erste erfolgreiche allogene Transplantation mit Stammzellen aus fetalem Nabelschnurblut [107]. Dabei wird unmittelbar nach der Trennung des Neugeborenen vom plazentaren Kreislauf das Material durch sterile Punktion der Nabelschnurvene gewonnen und innerhalb von 24 Stunden zur Typisierung und Kryokonservierung aufbereitet. Voraussetzung dafür ist ein Mindestvolumen von 60 ml [108]. Bezogen auf das Volumen ist der Gehalt an HSC im Nabelschnurblut vergleichbar mit dem im Knochenmarkaspirat. Absolut betrachtet erhält man allerdings auf-

grund des begrenzten Nabelschnurblutvolumens meist nur etwa ein Zehntel der Menge an Stammzellen. Die geringere Absolutzahl wird zum Teil durch das höhere Proliferations- und Expansionspotenzial der fetalen Stammzellen kompensiert, dennoch reicht die Menge meist nur für Empfänger mit geringem Körpergewicht, vorwiegend also Kinder und Jugendliche [109, 110]. Zur Zeit laufen Versuche, diesen Nachteil durch gleichzeitige Transplantation von Nabelschnurblut verschiedener Spender oder durch Ex-vivo-Expansion fetaler Stammzellen auszugleichen [111-113]. Blutbanken mit Stammzellen aus Nabelschnurblut sind mittlerweile an vielen Orten angelegt, so dass bald die Versorgung einer größeren Anzahl an Patienten möglich erscheint.

1.2.2.4 Vergleich verschiedener Stammzellquellen

Sowohl für die autologe als auch für die allogene Transplantation ist das Knochenmark als Stammzellquelle heute weitgehend durch die Entnahme der Stammzellen aus dem peripheren Blut abgelöst worden [114, 115]. Ein Vorteil der G-CSF mobilisierten peripheren Stammzellen ist das schnellere Engraftment von Neutrophilen und Thrombozyten (im Median um 5 bis 6 Tage kürzer). Durch entsprechend kürzere Neutropenie- und Thrombozytopeniedauer sowie schnellerer Immunrekonstitution ergibt sich ein geringerer Thrombozytentransfusionsbedarf, eine reduzierte therapieassoziierte Morbidität und folglich eine Verkürzung stationärer Behandlungsbedürftigkeit [116]. Ein weiterer nicht zu unterschätzender Vorteil ist die kostengünstigere und für den Spender weniger belastende Entnahme. Einzelne Studien deuteten auf eine etwas erhöhte Inzidenz für akute sowie chronische Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankungen (GvHD) bei Verwendung peripherer Blutstammzellpräparate hin [117-119]. Dies scheint sich jedoch in aktuellen Studien nicht zu bestätigen [120]. Hinweise auf einen schwerwiegenderen Verlauf der chronischen GvHD bleiben jedoch bestehen [121]. Gegenüber Knochenmark zeigt sich bei SZT aus Nabelschnurblut eine signifikant niedrigere GvHD-Inzidenz sowie eine geringe Viruskontamination. Nachteilig wirkt sich eine deutlich verzögerte Rekonstitution der Hämatopoese (Median 7 bis 14 Tage) aus.

1.2.3 Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation

Bei der allogenen SZT wird das blutbildende System des Empfängers durch Konditionierung und Übertragung hämatopoetischer Stammzellen eines Spenders, idealerweise eines HLA-identischen Geschwister oder eines histokompatiblen Fremdspenders, ersetzt. Konzeptionell bedeutend war die Beobachtung der Eradikation von - nach Konditionierung verbleibenden - Tumorzellen durch Immunzellen des Transplantats. Dieser Mechanismus wird als Graft-versus-Leukemia-

(GvL-) oder Graft-versus-Tumor- (GvT-) Effekt bezeichnet. Klinisch evident wurde dieser Effekt durch Beobachtungen wie beispielsweise einer deutlich niedrigeren Rezidivrate nach allogener im Vergleich zur autologen Transplantation oder der erfolgreichen Behandlung von Leukämierезidiven nach allogener Transplantation durch Gabe von Spenderlymphozyten. Die immunologischen Vorgänge der stufenartig verlaufenden GvL-Reaktion sind komplex. In der ersten Phase kommt es zur Induktion einer Alloimmunreaktion durch Interaktion von Spender-T-Lymphozyten mit Antigenpräsentierenden Zellen. Dadurch wird in einem zweiten Schritt die Expansion klonaler Effektorzellen hervorgerufen. Abschließend folgt die direkte und indirekte Tumorzellzerstörung. Daran sind neben alloreaktiven Spender-T-Lymphozyten auch Natürliche Killer- (NK-)Zellen des Spenders, Gewebemakrophagen sowie geweбетoxische Zytokine beteiligt.

1.2.4 Spenderauswahl

Eine möglichst weitgehende Übereinstimmung der humanen Leukozytenantigene (HLA) stellt das wichtigste Kriterium für die Spenderauswahl sowohl bei Familien- wie auch bei Fremdspendern da. Als HLA-identisch gelten Spender und Empfänger bei vollständiger Übereinstimmung an den Genorten HLA-A, HLA-B, HLA-C und HLA-DRB1. Steht kein HLA-identischer Spender zur Verfügung, so können auch Spender mit einer HLA-Antigen-Differenz herangezogen werden, wenn damit gerechnet werden muss, dass ein HLA-identischer Spender auf absehbare Zeit nicht verfügbar ist. Kann kein HLA-kompatibler Familien- oder Fremdspender ermittelt werden, so kann im Einzelfall die SZT vom haploidenten Familienspender (in der Regel leibliche Kinder des Patienten) in Betracht gezogen werden. Trotz intensiver Konditionierung, T-Zell-Depletion des Transplantats und Übertragung großer Stammzellzahlen bleibt in diesem Fall jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko bestehen. Minorhistokompatibilitätsantigene, die neben HLA ebenfalls an GvH-Reaktionen und Transplantatabstoßungen beteiligt sind, werden bisher nicht berücksichtigt. Bei Verfügbarkeit von zwei oder mehr HLA-entsprechenden Spendern, sollen zusätzliche Parameter berücksichtigt werden: Für männliche Patienten sollte aufgrund eines erhöhten GvHD-Risikos kein weiblicher Spender verwendet werden. Weiterhin sollten jüngere Spender gegenüber älteren bevorzugt eingesetzt werden. Schließlich ist eine Übereinstimmung im CMV-Status zwischen Spender und Empfänger erstrebenswert [122].

1.2.5 Konditionierung

Ziel der Konditionierung ist eine weitgehende Beseitigung der Hämatopoese des Patienten, so dass sich das neue lymphohämatopoetische System des Spenders etablieren kann. Dabei wird beim Empfänger einerseits eine maximale Tumorreduktion, andererseits die notwendige Transplantattoleranz durch Immunsuppression bewirkt. Bei der klassischen myeloablativen Konditionierung wird meist die Kombination einer Ganzkörperbestrahlung mit hochdosiertem Cyclophosphamid oder eine Kombination von hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid eingesetzt. Die Intention dieser klassischen Variante ist eine möglichst vollständige Entfernung des blutbildenden Systems des Empfängers und somit eine komplette Tumoreradikation. Neue Erkenntnisse, insbesondere über den GvL-Effekt, führten zur Entwicklung dosisreduzierter Regime, wodurch die therapeutische Option der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) auch älteren und komorbiden Patienten mehr und mehr zugänglich wird. Das Anwachsen des Transplantats wird in diesem Fall durch die Reaktion der neben den Stammzellen mitübertragenen Spender-Immunzellen gegenüber der verbliebenen Hämatopoese des Empfängers ermöglicht. Diese Immunreaktion richtet sich im Rahmen des GvL-Effekts auch gegen die noch vorhandenen Tumorzellen, wodurch auch bei nicht-myeloablativen Konditionierungsregimen eine Heilung der Grunderkrankung erreicht werden kann. Während insbesondere die Akuttoxizität im Vergleich zur klassischen Konditionierung deutlich reduziert ist, unterscheiden sich Häufigkeit und Schweregrad auftretender GvH-Reaktionen wahrscheinlich nicht. Dem Vorteil einer geringeren transplantationsassoziierten Mortalität (TRM) steht allerdings ein - in einigen Studien beobachtetes - erhöhtes Risiko für ein Rezidiv der Grunderkrankung bei intensitätsreduzierter Konditionierung gegenüber. Im Vergleich beider Regime lässt sich bezüglich des Gesamtüberlebens nach Transplantation bei CLL noch keine eindeutiger Vorteil feststellen [123, 124].

1.2.6 Stammzellübertragung

Zur Vermeidung von Transfusionskomplikationen ist bei ABO-Blutgruppen-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger eine Erythrozyten- oder Plasmadepletion erforderlich. Das früher vor allem bei Fremdspender- und Miss-match-Transplantation angewandte Verfahren der T-Zell-Depletion zur Vermeidung von GvH-Reaktionen ist heute weitgehend verlassen worden. Nachteilig waren höhere Rezidiv- und Abstoßungsraten sowie eine verzögerte Immunrekonstitution und dadurch ein erhöhtes Infektionsrisiko. In den genannten Konstellationen wird heute in der Regel Antithymozytenglobulin (ATG) in das Konditionierungsregime integriert. ATG bewirkt, neben einer Immunablation beim Empfänger, eine länger anhaltende In-vivo-T-Zell-Depletion des Transplantats. Zur Vermeidung von Transplantatabstoßung und GvH-Reaktionen ist in der Regel eine immunsuppressive Therapie obligatorisch. Ferner ist diese Behandlung bei dosisreduzierten Konditionierungsregimen für ein stabiles Engraftment essen-

ziell. Im Gegensatz zu anderen Organtransplantationen ist keine lebenslange immunsuppressive Nachbehandlung notwendig, sondern diese kann meist aufgrund einer entstehenden Transplantationstoleranz nach einigen Monaten abgesetzt werden [125]. Standardmäßig bestand die GvHD-Prophylaxe lange Zeit aus Ciclosporin A (CsA) und Methotrexat (MTX). Seit einigen Jahren wird MTX aufgrund einer längeren hämatopoetischen Rekonstitutionszeit und einer höheren Inzidenz für oropharyngeale Mukositiden bei vergleichbarer GvHD-Inzidenz durch Mycophenolatmofetil (MMF) ersetzt [126].

1.2.7 Komplikationen nach der Transplantation

Die Komplikationsrate nach der allogenen SZT ist hoch. Komplikationen ergeben sich aus toxischen Nebenwirkungen der Konditionierung, Auswirkungen der Immunsuppression, Folgen einer gestörten immunologischen Rekonstitution, immunologischen Reaktionen zwischen Transplantat und Empfänger, Transplantatversagen und letztlich Rezidiv der Grunderkrankung. Die behandlungsassoziierte Mortalität bei CLL liegt - abhängig von Alter, Konditionierungsregime und Histokompatibilität - zwischen 23 und 47% nach 5 Jahren [127-130].

1.2.7.1 Frühkomplikationen

Die Konditionierungsbehandlung - insbesondere myeloablative Regime - besitzen ein hohes emetogenes Potenzial, das bei zusätzlicher Gabe von Opioiden weiter verstärkt wird. Durch prophylaktische und bedarfsgerechte Antiemese lassen sich Übelkeit und Erbrechen jedoch meist gut unterdrücken. In Abhängigkeit von der Konditionierungsintensität entwickeln viele Patienten eine toxisch-bedingte Mukositis, vor allem im oroösophagealen Bereich [131]. Insbesondere nach einer Ganzkörperbestrahlung und nach Applikation von Etoposid ist diese besonders ausgeprägt und wird durch eine GvHD-Prophylaxe mit MTX weiter verstärkt. Die wesentliche Bedeutung der Mukositis liegt in der Störung der Schleimhautbarriere, welche zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos führt. Ferner bestehen oft starke Schmerzen, so dass eine orale Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich ist [132]. Präventive Maßnahmen umfassen regelmäßige Mundspülungen mit Chlorhexidin oder Natriumbikarbonat, Vermeidung von Schleimhautläsionen bei Erbrechen durch ausreichende Antiemese sowie eine effektive antiinfektiöse Prophylaxe. Die Therapie der Mukositis beschränkt sich auf suffiziente Analgesie, in schweren Fällen durch intravenös applizierte Opiode. Häufig besteht die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung [133]. Oralen Mukositiden im Rahmen der allogenen SZT können darüber hinaus auch infektiös bedingt oder Ausdruck einer GvH-Reaktion sein.

Transplantationsassoziierte Leberschädigungen sind häufig und durch vielfältige, differentialdiagnostisch oft schwierig zu unterscheidende Ursachen bedingt. Am häufigsten sind dabei GvHD (33 bis 41%), Medikamenten-Nebenwirkungen (19 bis 30%) und virale Hepatitiden (7 bis 15%) [134, 135]. Seltener werden Leberfunktionsstörungen durch die Lebervenenverschlusskrankheit (VOD), durch die oftmals notwendige parenterale Ernährung oder durch ein Rezidiv der Grunderkrankung verursacht. Die VOD, in der neueren Literatur [136] auch als sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bezeichnet, wird vor allem nach Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung oder Applikation von Busulfan beobachtet [137]. Dabei handelt es sich um einen thrombotischen Verschluss der sinusoidalen Lebervenen auf dem Boden einer Endothelzellschädigung, die durch die Toxizität der Konditionierungsbehandlung ausgelöst wird. Klinisch äußert sich die VOD meist innerhalb der ersten 3 Wochen nach Transplantation mit Ikterus, schmerzhafter Lebervergrößerung, Aszites und plötzlicher Gewichtszunahme über 5% des Ausgangsgewichts aufgrund von Flüssigkeitsretention [138-140]. Inzidenzangaben in der Literatur schwanken erheblich, meist zwischen 1 und 54% [140-142]. Nach einer großen Studie der EBMT mit 1652 Patienten wurde eine Inzidenz der VOD nach allogener Transplantation von 8,9% errechnet [139]. Die Letalität ist mit 39% sehr hoch [140, 143]. Weitere Komplikationen mikrovaskulären Ursprungs mit Pathogenesemechanismen ähnlich dem der VOD sind das Kapillarlecksyndrom (CLS), das Engraftment-Syndrom (ES), die diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH), die transplantations-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) und das idiopathische Pneumonie-Syndrom (IPS). Durch generalisierten Verlust intravaskulärer Flüssigkeit ins interstitielle Gewebe im Bereich der Kapillaren entwickeln sich beim CLS meist innerhalb der ersten 15 Tage nach HSZT die typischen Symptome, wie plötzliche Gewichtszunahme, Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse, arterielle Hypotonie bis hin zum prärenalen Nierenversagen [144]. Die übermäßige Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine ist Auslöser des ES, das typischerweise innerhalb von 72 Stunden nach dem Neutrophilen-Take auftritt. Charakteristische Symptome sind hohes Fieber nicht-infektiösen Ursprungs, großflächiger Hautausschlag und Lungenödem [145, 146]. Die DAH tritt bei ungefähr 5% der Patienten nach allogener SZT auf [147]. Die Hauptsymptomatik besteht aus Dyspnoe, unproduktivem Husten und gelegentlich Hämoptyse [148]. Die Erkrankung manifestiert sich meist innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation. Die Letalität ist auch bei sofortiger Einleitung einer hochdosierten Kortikosteroid-Therapie mit über 70% sehr hoch [149]. Die TA-TMA ist durch intravaskuläre Thrombozytenaktivierung und Thrombusbildung in der Mikrozirkulation gekennzeichnet. Ursächlich ist eine wahrscheinlich konditionierungs-assoziierte, generalisierte Endotheldysfunktion. Median 60 Tage nach HSZT (mit breiter Streuung) kommt es zu hämolytischer Anämie, Fieber und je nach Lokalisation zu Nierenfunktionsstörungen oder zentralnervösen Symptomen, wie kortikaler Blindheit, zerebralen Anfällen oder Verwirrtheit [150, 151]. Multilobuläre Lungeninfiltrate und klinische Zeichen einer Pneumonie mit pathologischer Lungenfunktion und ohne Nachweis einer aktiven Infektion des unteren Re-

spirationstrakts sind Kennzeichen des IPS [152]. Ursache ist ein ausgedehnter Alveolarschaden, der durch verschiedene Auslöser wie toxische Effekte der Konditionierung, immunologisch-zellvermittelte Mechanismen, inflammatorische Zytokine oder verborgene pulmonale Infekte bedingt sein kann [153].

Eine weitere, relativ häufige Komplikation nach allogener SZT ist die hämorrhagische Zystitis (HC). In der neueren Literatur werden Inzidenzen zwischen 11 und 29% nach HSZT angegeben [154-156]. Als „early-onset“ Form tritt die HC meist 24 bis 72 Stunden nach der Transplantation auf und wird dann auf toxische Effekte der Konditionierung auf das Urothel zurückgeführt. Insbesondere Cyclophosphamid, das einen wesentlichen Bestandteil der meisten Konditionierungsregime darstellt, gilt als wichtigster Risikofaktor. Die davon abzugrenzende multifaktoriell bedingte „late-onset“ Form tritt gewöhnlich erst nach mehr als 2 Wochen auf. Pathogenetisch spielen Virusinfektionen mit Humanen Papillomaviren Typ BK oder JC, Adenovirus Typ 11 oder CMV eine entscheidende Rolle. Klinisch ist die HC durch eine schmerzhafte Hämaturie oft mit begleitender Pollakisurie gekennzeichnet. Die Symptomatik reicht von mikroskopischer Hämaturie bis hin zu Makrohämaturie mit Blutkoageln, die zu Harnwegsobstruktionen führen [157]. Adäquate prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung der HC sind Hyperhydratation und intravenöse Mesna-Gabe vor der Verabreichung urotheltoxischer Medikamente [158].

1.2.7.2 Infektionen

Obwohl der Anteil der Infektionen an den Todesursachen nach HSZT in den letzten zwei Dekaden deutlich abgenommen hat, bilden diese weiterhin einen Hauptbestandteil der Morbidität in der Posttransplantationsphase. Dabei besteht nach allogener SZT ein wesentlich höheres Risiko und breiteres Spektrum infektiöser Komplikationen als nach autologer Transplantation. Infektionen treten nicht nur während der Neutropeniedauer vermehrt auf, sondern kommen aufgrund des protrahierten zellulären und humoralen Immundefekts auch darüber hinaus gehäuft vor. Ursachen hierfür sind die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie, GvHD, eine verzögerte Immunrekonstitution oder eine funktionelle Asplenie. Aufgrund unterschiedlicher Formen des Immundefekts und des folglich differnten Erregerspektrums lassen sich insbesondere nach konventioneller Konditionierung drei Perioden mit jeweils charakteristischer Infektionsgefährdung unterscheiden. Die erste sogenannte aplastische oder Pre-Engraftment Phase umfasst die Zeitdauer vom Beginn der Konditionierung bis zum Neutrophilen-Take. Das Risiko, in diesem Zeitraum eine Infektion zu entwickeln, wird vor allem von der Dauer und Intensität der Neutropenie bestimmt. Prädisponierend in diesem Zeitraum sind Konditionierungsbedingte oroösophageale Mukosaschäden, welche eine wichtige Eintrittspforte für Erreger darstellen. 90% der Infekte in dieser Phase werden durch Bakterien hervorgerufen, der überwiegende Teil davon durch

Gram-positive, häufig in Assoziation mit Mukositis oder zentralen Venenkathetern. Virale Infektionen, insbesondere Herpes-simplex-Virus-Reaktivierungen und Pilzinfektionen fallen ebenfalls in diesen Zeitabschnitt. Bakterielle Septiden und Pneumonien sowie Pilzinfektionen während der Neutropenie sind mit einer hohen Letalität verbunden. Eine quantitative und funktionelle T- und B-Zell-Defizienz kennzeichnen die zweite Periode, auch „intermediate post-Transplantation period“ genannt. Diese Phase entspricht in etwa der Zeitdauer von Engraftment bis Tag 100 nach HSZT. Die Immundefizienz manifestiert sich als Defekt in der Funktion der T_H-Zellen und der Ig-Synthese sowie einer verminderten zytotoxischen T-Zell-Reaktion, trotz normaler Zellzahlen im peripheren Blut und vollständiger hämatopoetischer Rekonstitution. In dieser Phase dominieren Virusinfekte, vor allem CMV, humanes Herpesvirus 6 (HHV-6), das Respiratory Syncytial Virus (RSV), Adenoviren, das Varizella Zoster Virus (VZV) sowie das Epstein Barr Virus (EBV). Bakterielle Infekte sind seltener und meist durch Gram-positive Bakterien bedingt. In der Regel manifestieren sich diese als Pneumonien, Infektionen von zentralen Venenkathetern oder pyogene Arthritiden. In der dritten Periode oder „late post-Transplantation period“, die den Zeitraum nach Tag 100 umfasst, wird die Infektionsgefahr entscheidend durch das Auftreten einer chronischen GvHD geprägt. Patienten, die keine chronische GvHD entwickeln und bei denen folglich keine weitere Immunsuppression erforderlich ist, gelten bei normalen Serum-Ig-Spiegeln als immunkompetent und haben kein erhöhtes Infektionsrisiko. Liegt hingegen eine GvHD vor, besteht neben einem kombinierten zellulären und humoralen Immundefekt auch eine Verminderung der Serum-Ig, insbesondere des IgG₂, was zu einer herabgesetzten Immunantwort gegenüber Polysaccharid-Antigenen führt. Folge ist ein gehäuftes Auftreten von Infektionen mit bekapselten Bakterien, wie *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae*. Häufige Manifestationen sind Sinusitis, Otitis media und Pharyngitis, während Infektionen des oberen und unteren Respirationstrakts die meisten, tödlich endenden, Verläufe aufweisen [159, 160]. Präventive Maßnahmen während des Aufenthalts auf der Transplantationsstation beinhalten Umkehrisolation, Überdruckbelüftung sowie Filterung von Luft und Wasser. Eine selektive bakterielle Darmdekontamination und prophylaktische Gabe antimikrobiologischer Substanzen zählen heute zum Standard. Durch eine unverzügliche und potente antiinfektiöse Therapie sowie verbesserte diagnostische Instrumente können schwere und letale Verläufe vielfach verhindert werden.

1.2.7.3 Graft-versus-Host Disease

Die GvHD ist eine der häufigsten Komplikationen nach allogener HSZT und eine Hauptursache für die transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität. Ihre Entstehung beruht auf Interaktionen zwischen Antigenpräsentierenden Zellen des Empfängers und immunkompetenten T-Lymphozyten des Spenders, die mit dem Transplantat auf den Empfänger übertragen werden.

Das Phänomen der GvHD wurde erstmals im Mausmodell nach dem allogenen Transfer von Knochenmark beschrieben. Obwohl sich die Tiere von der Primärerkrankung erholten, starben sie später an der sogenannten „sekundären Krankheit“ [161, 162]. Als Ursache dafür erkannte man die Reaktion immunkompetenter Zellen des Spenders gegen Empfängerewebe. Aufgrund der Richtung dieser Immunreaktion wurde der Begriff Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung geprägt [163]. Billingham postulierte 1966 drei Voraussetzungen für die Entstehung einer GvHD, die bis heute Gültigkeit besitzen [164]:

- Übertragung von immunkompetenten Zellen des Spenders mit dem Transplantat
- Gewebs-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger
- Immunsuppression des Empfängers, der dadurch nicht in der Lage ist, eine adäquate Immunreaktion gegen die Zellen des Transplantats zu richten

Pathophysiologisch geht man heute von einem dreistufigen Prozess bei der Entstehung der akuten GvHD aus, der ganz wesentlich durch eine dysregulierte Zytokinproduktion geprägt ist [165-167]. Die erste Phase wird von der Ausschüttung großer Mengen inflammatorischer Zytokine bestimmt, die hauptsächlich durch die Gewebeschäden als Folge der Konditionierung verursacht werden [168]. Entscheidend für die zweite Phase ist die Präsentation von Empfänger-Antigenen an naive Spender-T-Zellen, die dadurch aktiviert werden, proliferieren und sich differenzieren. Die Basis hierfür ist die individuelle immunologische Identität, in der sich Empfänger und Spender unterscheiden. Sie wird durch Zelloberflächenantigene, die sogenannten Major- und Minorhistokompatibilitäts-Antigene (MHC/mHAg) hervorgerufen [169]. Gemeinsam bilden die erste und zweite Phase die sogenannte afferente Phase der GvHD, der die dritte Phase, die Effektorphase, folgt. Diese ist gekennzeichnet durch eine komplex regulierte, zytotoxische Aktivität. Die Folge sind Organschädigungen, vor allem an Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt.

Die GvHD wird in eine akute und eine chronische Form unterteilt. Die frühere, strikte Trennung beider, basierend auf dem Manifestationszeitpunkt nach der Transplantation (mehr oder weniger als 100 Tage nach der Transplantation) wurde weitgehend verlassen. Aktuell wird eine mehr auf die Symptome typischer akute und chronischer GvH-Manifestationen ausgerichtete Definition bevorzugt [170].

Die mittlere Inzidenz einer klinisch relevanten akuten GvHD nach Transplantation beträgt ca. 40%, jedoch besteht eine breite Streuung entsprechend dem Vorliegen von Risikofaktoren und je nach Grunderkrankung. Das Risiko erhöht sich beispielsweise bei unverwandtem Spender, Geschlechtsdifferenz zwischen Spender und Empfänger, höherem Alter des Empfängers, peripheren Blutstammzellen als Stammzellquelle und bestimmten Konditionierungsregimen.

Klinisch manifestiert sich die akute GvHD an der Haut als makulopapulöses, gelegentlich juckendes oder schmerzhaftes Exanthem, das oft an den Handinnenflächen oder Fußsohlen beginnt und sich über die gesamte Körperoberfläche ausbreiten kann. In schweren Fällen kann es auch zu Blasenbildung und Desquamation kommen. Eine Leberbeteiligung zeigt sich durch Cholestase mit oder ohne Ikterus. Die Cholestaseparameter sind in der Regel deutlich erhöht, während die Transaminasen allenfalls unspezifische Veränderungen aufweisen. Die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts ist durch Übelkeit und wässrige Diarrhoen gekennzeichnet. In fortgeschrittenen Stadien können auch starke abdominelle Schmerzen, blutige Diarrhoen und Ileus-Symptome hinzutreten. Verschiedene weitere Organe können ebenfalls Ziel der GvH-Reaktion sein.

Die chronische GvHD weist häufig Eigenschaften auf, die Autoimmunerkrankungen ähneln. Das klinische Bild ist durch Hautveränderungen mit Dyspigmentation, Vitiligo- und Lichen-planus-ähnlichen Veränderungen, sowie Alopezie und Nageldystrophie gekennzeichnet. Eine cholestatische Hepatitis ist häufig. Durch Zerstörung exokriner Drüsen entsteht ein Sicca-Syndrom mit Atrophie und Trockenheit von Schleimhautoberflächen. Häufig sind auch Augen, Mund, Atemwege (Bronchiolitis obliterans), Ösophagus und Vagina betroffen. Auch eine Panzytopenie durch Knochenmarksaffektion ist möglich. Patienten mit chronischer GvHD zeigen ferner eine deutlich erhöhte Infektanfälligkeit [171].

1.2.7.4 Spätkomplikationen

Das Ziel der allogenen Transplantation und insbesondere der Nachsorge ist nicht nur die Heilung der Grunderkrankung, sondern auch den Langzeitüberlebenden einen stabilen Gesundheitsstatus und ein weitgehend normales Sozialleben zu ermöglichen. Da der Anteil der Patienten, die die risikoreiche Frühphase nach der SZT überleben, in den letzten Jahren angestiegen ist, wird die Kontrolle der langfristigen Gesundheitsbeeinträchtigungen zunehmend wichtiger. Bei der Betrachtung dieser Spätkomplikationen wird häufig zwischen malignen und nicht-malignen Erkrankungen unterschieden.

Nicht-maligne Spätkomplikationen

Diese bilden eine sehr heterogene Gruppe an Erkrankungen, die trotz seltenen, tödlichen Verläufen, die Lebensqualität deutlich einschränken können. Hauptursachen sind Spätauswirkungen der Ganzkörperbestrahlung und der Medikamente im Rahmen der Konditionierungsbehandlung, vorangegangene Chemo- und Immunchemotherapien, Immunsuppression, Infektionen und GvHD. Ein hoher Anteil von Patienten entwickelt okuläre Komplikationen. Dabei dominieren vor allem Katarakt, häufig mitbedingt durch die Bestrahlung und langfristige Steroidein-

nahme, sowie Keratokonjunktivitis sicca, die zusammen mit Mund- und Hauttrockenheit meist im Rahmen einer chronischen GvHD auftritt. Schwere Verlaufsformen entsprechen meist dem Sjögren-Syndrom. Lungenbeteiligungen manifestierten sich häufig als restriktive oder obstruktive Ventilationsstörungen. Letztere sind zusammen mit der Bronchiolitis obliterans in hohem Maß mit der chronischen GvHD assoziiert. Avaskuläre Knochennekrosen treten bei 4 bis 10% aller Transplantationspatienten auf. In über 80% der Fälle ist dabei der Hüftkopf betroffen und eine Ersatz durch Totalendoprothese meist unumgänglich. Ein deutlich erhöhtes Auftreten von Osteopenie bis hin zu Osteoporose ist vor allem auf die immunsuppressive Therapie mit Steroiden zurückzuführen. Regelmäßig kommt es zu Störungen der endokrinen und reproduktiven gonadalen Funktionen. Etwa die Hälfte der Patienten entwickeln eine subklinische, 20% eine manifeste Hypothyreose [172]. Während die Testosteronbildung in den Leydig-Zellen nur wenig beeinflusst wird, so dass in der Regel keine Hormonsubstitutionen nach HSZT notwendig sind, muss doch mit einer langanhaltenden bis bleibenden Azoospermie gerechnet werden. Bei Frauen ist von einer meist langanhaltenden Störung der Ovarialfunktion auszugehen. Eine Sexualhormonsubstitution ist zur Aufrechterhaltung der Menstruation und einer ausreichenden Knochenmineralisation in der Regel notwendig [173]. Eine vollständige Wiedererlangung der gonadalen Funktion nach HSZT tritt bei Frauen lediglich in 10 bis 14%, bei Männern in ca. 20% der Fälle ein. Während bei Männern mit Kryokonservierung der Spermien ein etabliertes Verfahren zur Erhaltung der Fertilität zur Verfügung steht, gibt es bei Frauen diesbezüglich inzwischen zwar vielversprechende Ansätze, jedoch noch keine zuverlässigen Methoden. Späte hepatische Komplikationen sind, neben der chronischen GvH-Erkrankung der Leber, das gehäufte Auftreten chronischer Hepatitiden, vor allem der Hepatitis C sowie eine Eisenüberladung, die bei 88% aller Patienten nach HSZT beobachtet wird [174]. Folge beider Faktoren ist ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Leberzirrhose. Weiterhin wird nach allogener SZT ein gehäuftes Auftreten von restriktiven oder dilatativen Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen, membranösen Glomerulonephritiden, dentalen Erkrankungen, Leukenzephalopathien, peripheren Polyneuropathien, arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße und folglich eine erhöhte Inzidenz zerebro- und peripher-vaskulärer Ereignisse beobachtet [175]. Obwohl von langzeitüberlebenden Patienten in einigen Studien mehrheitlich ein gutes Niveau der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angegeben wird [176], gibt es eine Häufung von Fatigue-Syndromen, Antriebslosigkeit, Schlafproblemen und sexueller Unzufriedenheit.

Maligne Spätkomplikationen

Üblicherweise werden Sekundär malignome nach HSZT in drei Gruppen eingeteilt: maligne Lymphome, Leukämien und solide Tumore. Maligne Lymphome, die im Mittel am frühesten nach der Transplantation auftreten, manifestieren sich dabei meist als B-Zell Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD), seltener als T-Zell PTLD, Hodgkin-Lymphome oder sonstige NHL. B-

Zell PTLD sind typischerweise mit einer defekten T-Zell-Regulation durch den oft über Monate persistierenden zellulären Immundefekt sowie mit EBV assoziiert. Nahezu immer vom Spender entstammend, entwickeln sie sich meist als aggressive, mono- oder polymorphe diffus großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL). Die kumulative Inzidenz beträgt 1% nach 10 Jahren [177], während der mediane Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 2,5 Monaten nach HSZT liegt. Als Risikofaktoren dieser sich vor allem durch Fieber, Lymphadenopathie und Symptomen einer extrahämatopoetischen Organmanifestation (Lunge, Niere, zentrales Nervensystem) äuernden Erkrankung wurden T-Zell-Depletion des Transplantats, HLA-Disparität, Gabe von ATG, Ganzkörperbestrahlung und Auftreten einer schwergradigen, akuten GvHD detektiert [177-179]. Neben einer gegen EBV gerichteten antiviralen Prophylaxe bei Patienten mit erhöhter Viruslast werden therapeutisch Interferon α , EBV-spezifische Spenderlymphozytentransfusionen (DLI) und nicht zuletzt monoklonale Anti-CD20 Antikörper (Rituximab) erfolgreich eingesetzt. Über T-Zell PTLD liegen bisher nur Einzelfallberichte vor [180]. Diese treten in der Regel später auf und sind nicht mit EBV assoziiert. Sporadisch beobachtet wird das Vorkommen von Leukämien, die sich aus Spenderzellen entwickeln. Die Diagnose wird meist zwischen 6 Monaten und 3 Jahren nach der Transplantation gestellt. Über Pathogenesemechanismen bestehen bisher nur Hypothesen. Deutlich später entstehen sekundäre, solide Tumore. Während der mediane Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 5 und 6 Jahren nach der SZT liegt, nimmt die Inzidenz mit der Nachbeobachtungszeit stetig zu, ohne ein Plateau zu erreichen. Die kumulative Inzidenz nach 10 Jahren beträgt 2,2%, was ein 8-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines soliden Tumors gegenüber der gesunden Normalbevölkerung darstellt. Vorangegangene Bestrahlung stellte sich als Hauptrisikofaktor heraus, während T-Zell-Depletion, chronische GvHD und Infektionen mit potentiell onkogenen Viren die Entstehung solider Malignome zusätzlich begünstigen. Am häufigsten sind die, insbesondere bei männlichen Patienten, mit chronischen GvH-Erkrankungen assoziierten Plattenepithelkarzinome. Ferner ist das Risiko für maligne Melanome, Tumore der Mundhöhle, der Leber, des ZNS, der Schilddrüse, der Knochen und des Bindegewebes erhöht [181, 182].

1.2.7.5 Transplantatversagen

Während die ausbleibende Etablierung der Spenderhämatopoese bis zu einem bestimmten - in der Literatur unterschiedlich definierten - Zeitpunkt nach der Transplantation als primäres Transplantatversagen bezeichnet wird, ist das sekundäre Transplantatversagen durch einen Abfall der neutrophilen Granulozyten auf weniger als $0,5 \times 10^9/l$ nach initial erfolgreichem Engraftment charakterisiert [94]. Ursachen können eine zu geringe Zahl an transplantierten Stammzellen, die Abstoßung des Transplantats, Virusinfektionen oder die Behandlung mit myelosuppressiven Medikamenten sein [183]. Wichtigster Risikofaktor für Transplantatversagen ist eine HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger. So liegt die Rate

des primären Transplantatversagens bei HLA-Identität bzw. bei Vorliegen singulärer HLA-Diskrepanzen bei unter 5%. Multiple Missmatches führen hingegen deutlich häufiger zum Ausbleiben der Hämatopoese. Ein sekundäres Transplantatversagen entsteht in etwa 10% der Fälle, ist aber mehrheitlich transienter Natur [184, 185].

1.2.7.6 Rezidiv der Grunderkrankung

Die Rezidivrate nach allogener SZT ist vor allem abhängig von der Grunderkrankung und deren Stadium vor der Transplantation. Sie liegt bei CLL zwischen 5 und 32% nach 5 Jahren im Anschluss an ein myeloablatives Konditionierungsregime (MAC) [127, 186, 187] sowie zwischen 5 und 31% nach bereits 2 Jahren bei dosisreduzierter Konditionierung (RIC) [123, 188, 189]. In einigen Studien konnte die Signifikanz erhöhter Rezidivraten nach RIC gezeigt werden [123]. Prognostisch bedeutsam ist das Intervall zwischen Transplantation und Auftreten des Rezidivs. Bei Rückfällen mehr als ein Jahr nach HSZT können durch Chemotherapie und eventuell eine zweite Transplantation vom gleichen oder einem anderen Spender häufig Remissionen herbeigeführt werden. Bei Rezidiven innerhalb des ersten Jahres ist die Prognose oft infaust. Eine weitere therapeutische Möglichkeit stellt dann die Transfusion von Lymphozyten des ursprünglichen Knochenmarkspenders (DLI) dar [190]. Nebenwirkungen dieser Methode sind vor allem die Auslösung bzw. Verstärkung einer GvH-Reaktion sowie eine Knochenmarkaplasie.

1.3 Komorbiditäten

Als Komorbidität wird das Vorliegen einer oder mehrerer zusätzlicher Krankheitsentitäten neben einer Grund- bzw. Grunderkrankung (Indexerkrankung) bezeichnet [191]. Diese können bereits bei Manifestation der Grunderkrankung bestehen oder auch während des Krankheitsverlaufs auftreten. Komorbiditäten sind akute oder chronische Erkrankungen, die von der Grunderkrankung weitgehend unabhängig und diagnostisch abgrenzbar sind. Durch ihren multidimensionalen Charakter können sie die Alltagsaktivitäten der Patienten deutlich beeinträchtigen und großen Einfluss auf die Grunderkrankung und deren Therapie ausüben. Die Symptome können mit denen der Grunderkrankung identisch sein und somit deren Diagnose beeinflussen bzw. maskieren. Demgegenüber kann die Komorbidität erschwert als eigenständige Krankheitsentität zu erkennen sein, wenn ihre Symptome therapiebedingten Nebenwirkungen der Grunderkrankung ähneln. Es besteht also eine gegenseitige Wechselwirkung von Komorbidität und Grunderkrankung.

Komorbiditäten können für sich alleine genommen oder in Kombination mit der Grunderkrankung, die Prognose in hohem Maße beeinflussen.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die allogene SZT ist die bisher einzige Behandlungsmethode mit kurativen Potenzial bei der CLL und verwandten Entitäten. Aufgrund des meist indolenten Verlaufs dieser Erkrankungen sowie der ausgeprägten Toxizität der Behandlungsmethode, kam sie in der Vergangenheit nur für wenige, geeignete Patienten infrage. Studien mit größeren Patientenzahlen fehlen aus diesem Grund bisher ebenso wie randomisierte prospektive Untersuchungen.

Die hier vorliegende Arbeit soll durch sorgfältige Analyse aller retrospektiv erfassten Daten und Faktorenkonstellationen von 25 Transplantations-Patienten dazu beitragen, das individuelle Outcome besser vorhersagen zu können. Hierzu wurden einerseits gängige Prognosefaktoren hinsichtlich verschiedener Outcome-Parameter (gesamtes und progressionsfreies Überleben, behandlungsassoziierte Mortalität, Rezidivhäufigkeit) analysiert und die Ergebnisse bisherigen Studien gegenübergestellt. Zudem bildete eine detaillierte Untersuchung der Komplikationen und Komorbiditäten, welche nach der Transplantation zu Tage traten, einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit.

Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, individuelle Therapieentscheidungen bei CLL mit zusätzlichen, wissenschaftlichen Daten untermauern zu können, um so zu einem günstigeren Outcome für die einzelnen Patienten zu führen.

2 Methoden und Statistik

2.1 Datenerhebung

Die klinischen Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden retrospektiv aus den Patientenakten entnommen. Hierfür wurden die stationären und ambulanten Akten der Patienten herangezogen. Zur Dokumentation des Patientenzustands und des Therapieverlaufs dienten weiterhin die Auswertung der Labordaten der Klinischen Chemie, die klinikinternen Dokumentationssysteme LAMP-IS und Klinische/IT-Anwendungen sowie Informationen der Hausärzte der Patienten.

Zur Datenerfassung wurde ein zu Beginn der Studie erstellter standardisierter Fragebogen herangezogen. In diesen Fragebogen wurden folgende Parameter jedes Patienten aufgenommen:

- persönliche Daten der Studienpatienten in codierter Form
- allgemeine Patienteninformationen: Alter bei Erstdiagnose und bei der Transplantation, Geschlecht
- krankheitsbezogene Informationen vor der Transplantation: Diagnose, Krankheitsstadium, Vortherapien, Remissionsstaus nach Vortherapie, Prognoseparameter, Komorbiditäten
- transplantationsbezogene Informationen: Zeitpunkt, Geschlecht und Alter des Spenders, Verwandtschaftsverhältnis des Spenders zum Empfänger, HLA-Übereinstimmung von Spender und Empfänger, CMV-Status und Blutgruppe von Spender und Empfänger, Stammzellquelle, zeitliche Durchführung sowie Schema und Dosierung der Konditionierungsbehandlung, übertragene Stammzelldosis, GvHD-Prophylaxe, Zeitpunkt des Neutrophilen- und Thrombozyten-Takes
- krankheits- und komplikationsbezogene Informationen nach der Transplantation: Ansprechen der Transplantation, Auftreten und Schweregrad von akuter und chronischer GvHD, weitere Komplikationen und Komorbiditäten nach der Transplantation, Remissionsstatus am Ende der Beobachtungszeit oder eventuelle Todesursache, stationäre Krankenhausaufenthalte nach der Transplantation

Nach Zustimmung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses der jeweiligen Patienten wurde in einigen Fällen eine Nachbestimmung bestimmter Parameter in noch vorhandenen Blutproben der Patienten durchgeführt. Dabei handelte es sich um die Serumspiegel von β 2-MG und

TK sowie um den IGHV-Mutationsstatus und die molekulare Zytogenetik der Tumorzellen.

2.2 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv bildeten 25 Patienten, bei denen im Zeitraum von August 1995 bis April 2010 aufgrund ihrer CLL-Erkrankung oder einer damit verwandten Entität an der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern der LMU München eine allogene SZT durchgeführt wurde. Wichtige Patientencharakteristika werden im Folgenden näher beschrieben (Tab. 4).

Parameter	Anzahl	(Anteil oder Spannweite)
Geschlecht (m/w)	17/8	(68%/ 32%)
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	45	(28-66)
Alter bei HSZT (Jahre)	52	(33-68)
Zeitintervall Diagnosestellung bis HSZT (Jahre)	5,1	(1,2-17,0)
< 7,5 Jahre/≥ 7,5 Jahre	21/4	(84%/ 16%)

Tab. 4 Patientencharakteristika

2.2.1 Altersverteilung

Das mediane Alter des Studienkollektivs bei Transplantation betrug 52 Jahre. Der jüngste transplantierte Patient war 33 Jahre alte, der Älteste 68 Jahre.

2.2.2 Geschlechtsverteilung

68% der Patienten waren männlich, 32% weiblich, so dass sich ein Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von 2,1 : 1 ergibt.

2.2.3 Diagnose

Bei 23 Patienten der Studiengruppe lag initial eine CLL vor. Bei 3 dieser Patienten kam es noch vor der Transplantation zu einer Richter-Transformation, bei einem weiteren Patienten zum Übergang in eine PLL. Zwei Patienten hatten initial ein Immunozytom, welches bei einem vor der Transplantation in ein immunoblastisches Lymphom überging, beim anderen in eine CLL.

2.2.4 Transplantationszeitpunkt

Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 45 Jahre, die mediane Zeitdauer zwischen Erstdiagnose und Transplantation 60,7 Monate (5,1 Jahre). Dabei war die kürzeste Zeitdauer zwischen Erstdiagnose und Transplantation 13,8 Monate (1,2 Jahre), die Längste 204,3 Monate (17,0 Jahre).

2.3 Vortherapien

Alle spezifischen Behandlungen vor der Transplantation, die sich gegen die transplantationsrelevante Erkrankung richteten, wurden erfasst. Dazu zählten zytostatische Chemotherapien, monoklonale Antikörper, Interferon- α , Bestrahlungen, Leukapheresen, Hochdosistherapien zur Stammzellmobilisierung, autologe SZT sowie vorangegangene allogene SZT. Therapieschemata, die mehr als eine der oben genannten Modalitäten enthielten, wurden, wenn sie in einem zeitlich zusammengehörigen Rahmen als ein Behandlungsregime angewendet wurden (z. B. Zytostatika + monoklonaler Antikörper), zu einer Vortherapie zusammengefasst. Die Konditionierungstherapie unmittelbar vor der Übertragung der hämatopoetischen Stammzellen ging nicht in die Zählung der Vortherapien ein, sondern wurde - als ein von der Transplantation untrennbares Element - zusammen mit dieser betrachtet.

2.4 Remissionskriterien

Die Beurteilung des Therapieerfolgs und der Krankheitsprogression erfolgte sowohl für die Vortherapien, als auch für die Transplantation selbst nach den modifizierten Kriterien der „NCI – Sponsored Working Group“ [45]. Der Therapieer-

folg wurde dabei im Vergleich zum Ausgangswert vor der jeweiligen Therapie bewertet. Das Therapieansprechen wurde wie folgt definiert.

2.4.1 CR (Komplette Remission)

Diese lag vor, wenn sämtliche der folgenden Kriterien für mindestens 2 Monate nach Abschluss der Therapie erfüllt waren:

- Lymphozytenzahl im peripheren Blut $< 4,0 \times 10^9/l$
- keine vergrößerten Lymphknoten (Durchmesser $> 1,5$ cm) nachweisbar, weder durch ärztliche, körperliche Untersuchung, noch durch geeignete bildgebende Verfahren (z.B. Röntgenaufnahme des Thorax, Abdomen-Sonographie, CT von Thorax und Abdomen)
- keine Hepato- und Splenomegalie nachweisbar
- kein Vorliegen von Krankheitssymptomen
- normale Zellzahlen im peripheren Blut, definiert durch
 - neutrophile Granulozyten $> 1,5 \times 10^9/l$ (ohne Verabreichung exogener Wachstumsfaktoren)
 - Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ (ohne Verabreichung exogener Wachstumsfaktoren)
 - Hämoglobin $> 11,0$ g/dl (ohne Verabreichung von Bluttransfusionen oder Erythropoietin)
- normozelluläres Knochenmark, wobei $< 30\%$ der kernhaltigen Zellen Lymphozyten sind

Das Therapieansprechen von Patienten mit CR, die in der Knochenmarkshistologie noch eine fokale Infiltration aufwiesen, wurde als noduläre komplette Remission (nCR) bezeichnet. Diese Patienten wurden nicht der Kategorie CR zugeordnet, sondern zu den Patienten mit partieller Remission gezählt.

Kontrovers diskutiert wird, wie das Therapieansprechen bei Patienten gewertet werden soll, die alle der oben genannten Kriterien erfüllen, jedoch Anämien, Thrombozytopenien oder Neutropenien aufweisen, welche nicht durch die Grunderkrankung sondern durch myelotoxische Therapieeffekte bedingt sind. Hallek und Kollegen schlugen vor diese Patienten einer Untergruppe der CR zuzuordnen, die als komplette Remission mit inkompletter Knochenmarkerholung (CRi) bezeichnet wird.

2.4.2 PR (Partielle Remission)

Um als PR eingestuft zu werden, mussten folgende Kriterien für mindestens 2 Monate erfüllt sein:

- Verminderung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut um $\geq 50\%$ des Ausgangswerts vor der Therapie
- Vorliegen mindestens eines der beiden folgenden Kriterien, falls diese vor der Therapie pathologisch waren
 - Rückgang von Lymphknotenvergrößerungen: Abnahme $\geq 50\%$ in der Summe des Produkts der Durchmesser der maximal 6 größten Lymphknoten/Tumorkonglomerate oder im größten Durchmesser der vergrößerten Lymphknoten oder falls kein vergrößerter Lymphknoten vorlag: keine neue Lymphknotenvergrößerung mit Ausnahme einer maximal 25%-Vergrößerung bei kleinen Lymphknoten mit einem Durchmesser < 2 cm
 - Rückbildung einer Hepato- und/oder Splenomegalie um $\geq 50\%$
- Vorliegen mindestens eines der 3 folgenden Kriterien im peripheren Blut
 - neutrophile Granulozyten $> 1,5 \times 10^9/l$ (ohne Verabreichung exogener Wachstumsfaktoren)
 - Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ oder $\geq 50\%$ Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert (ohne Verabreichung exogener Wachstumsfaktoren)
 - Hämoglobin $> 11,0$ g/dl oder $\geq 50\%$ Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert (ohne Verabreichung von Bluttransfusionen oder Erythropoietin)

Zusätzlich wurde das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Krankheitssymptomen miterfasst.

2.4.3 PD (Progression)

Eine PD lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- anderweitig nicht erklärbare Lymphknotenvergrößerung um $\geq 50\%$ im größten Durchmesser
- Auftreten neuer Lymphknotenvergrößerungen (Durchmesser $> 1,5$ cm)
- $\geq 50\%$ Zunahme einer bereits vorhandenen Hepato- und/oder Splenomegalie, gemessen ab unterhalb des Rippenbogens
- Neuauftreten einer bisher nicht bekannten, palpablen Hepato- und/oder Splenomegalie
- Neuauftreten von anderen Organinfiltrationen durch die CLL

- Anstieg der Lymphozytenzahl im peripheren Blut um $\geq 50\%$ auf mindestens $5 \times 10^9/l$
- Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter-Syndrom) oder eine PLL
- durch die CLL bedingte Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), die mindestens 3 Monate nach Therapiebeendigung auftraten
 - Hämoglobin $< 10,0$ g/dl oder Abnahme des Hämoglobin-Spiegels um $> 2,0$ g/dl
 - Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$ oder Abnahme des Thrombozyten-spiegels um $> 50\%$

2.4.4 SD (Stabile Erkrankung)

Von einer stabilen Erkrankung wurde gesprochen, wenn weder die Kriterien für eine Progression, noch die Kriterien für eine komplette oder partielle Remission erfüllt waren. Ein Verhalten im Sinne einer SD wurde als gleichbedeutend mit einem Nicht-Ansprechen auf eine bestimmte Therapieform gewertet.

2.4.5 Ansprechen auf Purin-Analoga und autologe Transplantation

Patienten galten als refraktär bezüglich eines Chemotherapieregimes, wenn im Anschluss an diese Behandlung zu keinem Zeitpunkt eine CR oder PR erreicht werden konnte oder bei initialem Ansprechen (CR/PR) in einem Zeitraum von weniger als 6 Monaten nach der letzten Gabe der Chemotherapeutika eine Progression der Erkrankung auftrat. Wenn zunächst eine CR oder PR zu verzeichnen war und sich der Krankheitsfortschritt erst nach 6 Monaten oder später ereignete, wurde von einem Rezidiv gesprochen.

Explizit wurde das Ansprechen auf Purin-Analoga-haltige Regime und auf eine eventuell vorangegangene autologe SZT erfasst, wobei die Bezeichnungen Refraktärität und Rezidiv analog verwendet wurden.

2.4.6 Risikokonstellationen

Purinanaloga-refraktäre CLL-Patienten zeichnen sich durch eine sehr ungünstige Prognose aus. Es existieren jedoch auch Subgruppen von Patienten mit unerfreulich, kurzen Gesamtüberlebenszeiten trotz vorhandenem Ansprechen auf Purinanaloga-haltige Regime. Um diesen Sachverhalt zu würdigen, wurden in zwei bedeutenden Studien Kriterien für das Vorliegen einer Hochrisiko- sowie einer Ultrahochrisiko-CLL entwickelt [192].

Nach einer EBMT-Leitlinie aus dem Jahr 2007 wird eine CLL als Hochrisiko-Erkrankung eingestuft, wenn einer oder mehrere der folgenden Faktoren vorliegen [193]:

- Nichtansprechen oder frühes Rezidiv (innerhalb 12 Monate) nach einer Therapie mit Purinanaloga
- Rezidiv (innerhalb 24 Monate) nach einer Kombinationstherapie mit Purinanaloga oder ähnlich effektiven Regimen (z.B. autologe SZT)
- Vorliegen einer Deletion 17p13 mit Erfordernis einer Therapie

Stilgenbauer und Mitarbeiter erarbeiteten nachfolgende Kriterien für das Vorliegen einer Ultrahochrisiko-CLL [194]:

- Fludarabin-refraktäre CLL (oder vergleichbare Therapeutika, z.B. Bendamustin)
- Frühes Rezidiv (innerhalb 24 Monate) nach FCR (oder vergleichbarem Regime, z.B. FR, BR)
- Deletion 17p oder Mutation im TP53-Gen

2.5 Staging

Die Tumorstadieneinteilung erfolgte nach standardisierten Richtlinien. In die Beurteilung hierfür gingen ausschließlich Befunde der körperlichen Untersuchung (Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie) sowie die beiden Laborparameter Hämoglobin-Spiegel und Thrombozytenzahl ein.

Die erste, moderne Einteilung der CLL wurde von Kanti Rai und Kollegen vorgeschlagen (Tab. 5). Hierbei erfolgte die Klassifikation der Erkrankung in ursprünglich 5 Stadien von 0 bis IV [49]. Zur Vereinfachung und zum besseren Vergleich mit der Stadieneinteilung nach Binet wurden die 5 Stadien später in 3 Gruppen zusammengefasst, ohne dass wesentliche prognostische Information verloren ging: Die „low risk“ Gruppe erfasst hierbei Stadium 0, die „intermediate risk“ Gruppe die Stadien I und II und die „high risk“ Gruppe die Stadien III und IV [195]. Die Einteilung ist wie folgt definiert:

Stadium	Risikogruppe	Definition	Medianes Überleben
Rai 0	low risk	Lymphozytose $> 15 \times 10^9/l$	> 10 Jahre
Rai I	intermediate risk	Lymphozytose $> 15 \times 10^9/l$ und Lymphadenopathie	> 8 Jahre
Rai II		Lymphozytose $> 15 \times 10^9/l$ und Hepato- und/oder Splenomegalie	
Rai III	high risk	Lymphozytose $> 15 \times 10^9/l$ und Hb < 11 g/dl	6.5 Jahre
Rai IV		Lymphozytose $> 15 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$	

Tab. 5 Stadieneinteilung der CLL nach Rai. aus [89]

Die mediane Überlebenszeit im „low risk“ Stadium beträgt mehr als 10 Jahre, im „intermediate risk“ Stadium ca. 8 Jahre und im „high risk“ Stadium 6,5 Jahre [196].

Das Stagingssystem von Binet und Mitarbeitern [48] ist ebenfalls dreistufig aufgebaut (Tab. 6 Stadieneinteilung der CLL nach Binet. aus [89]). Stadium A und B variieren dabei lediglich in der Anzahl der vergrößerten Lymphknotenregionen. Als Lymphknotenregionen nach Binet, gleichwertig ob ein- oder beidseitig betroffen, gelten folgende 5 Areale: zervikale, axilläre und inguinale Lymphknoten, Leber und Milz. Daraus ergibt sich folgende Stadieneinteilung:

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Binet A	Hb ≥ 10 g/dl und Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ und < 3 befallene Lymphknotenregionen	> 10 Jahre
Binet B	Hb ≥ 10 g/dl und Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ und ≥ 3 befallene Lymphknotenregionen	> 8 Jahre
Binet C	Hb < 10 g/dl oder Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$	6.5 Jahre

Tab. 6 Stadieneinteilung der CLL nach Binet. aus [89]

Bei Diagnosestellung befinden sich 60% aller CLL-Patienten im Stadium Binet A, 30% im Stadium B und 10% im Stadium C. Die mediane Überlebenszeit der Patienten in den jeweiligen Binet-Stadien ist vergleichbar mit der Überlebenszeit nach der Risikogruppeneinteilung gemäß Rai [196].

2.6 Prognoseparameter

In der Studie wurden folgende, bezüglich der Prognose der CLL relevanten, Faktoren evaluiert:

- Alter der Patienten bei Diagnosestellung und bei der Transplantation
- Rai- und Binet-Stadium bei Erstdiagnose und 14 Tage vor der Transplantation
- LVZ:
Die Berechnung der LVZ erfolgte auf der Basis von 4 Lymphozytenwerten, die im Abstand von jeweils mindestens 4 Wochen bestimmt wurden, wobei noch keine Therapie bezüglich der Grunderkrankung begonnen sein durfte. Die Werte wurden jeweils als arithmetisches Mittel einer linearen Regressionsanalyse berechnet. Bei Patienten, bei denen innerhalb von 4 Monaten nach Diagnosestellung mit einer CLL-spezifischen Therapie begonnen wurde, konnte keine LVZ ermittelt werden. Eine LVZ < 12 Monate galt als ungünstiger Prognosefaktor.
- Serum- β_2 -MG und -TK vor Ersttherapie und unmittelbar vor der Transplantation (vor Beginn der Konditionierungsbehandlung):
Als Cut-off-Werte wurden 3,5 mg/l (β_2 -MG) und 10 U/l (TK) festgelegt, wobei erhöhte Werte als Faktoren für eine ungünstige Prognose galten
- Molekulare Zytogenetik:
Chromosomenaberrationen wurden mittels FISH oder klassischer Bänderungsanalyse ermittelt. Es wurde dabei jeweils das Ergebnis mit dem geringsten zeitlichen Abstand zur Transplantation gewertet. Da die Tumorzellen einiger Patienten mehrere chromosomale Aberrationen gleichzeitig aufwiesen, wurde bei diesen Patienten der jeweils prognostisch ungünstigste Parameter zur Wertung herangezogen. Dies erfolgte nach dem hierarchischen Modell nach Döhner (Abb. 5) beginnend beim Parameter mit der negativsten Prognose: del 17p > del 11q > Trisomie 12 > normaler Karyotyp > del 13q
- IGHV-Mutationsstatus:
Die Bestimmung erfolgte mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) aus genomischer DNA. Ein unmutierter IGHV-Status wurde als ungünstiger Prognoseparameter gewertet
- Vorliegen einer Purin-Analoga-Refraktärität
- Vorliegen einer Hochrisiko- oder Ultrahochrisiko-CLL

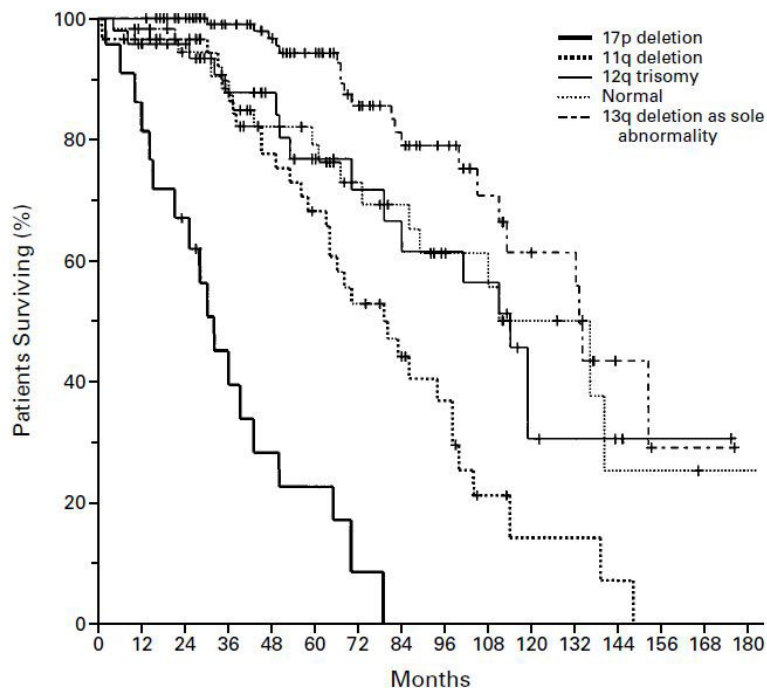


Abb. 5 Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt der CLL-Diagnosestellung für Patienten der fünf definierten, genetischen Kategorien. aus [47]

2.7 Komorbiditäten/Risikoabschätzung vor der Transplantation

Zu Beginn dieser Studie wurde über Literaturrecherche ein chronologischer Überblick existierender Komorbiditätsscores zusammengestellt. Die folgenden bereits entwickelten und validierten Scores wurden zur Bewertung des Risikos von Komorbiditäten bei CLL und verwandten Entitäten als geeignet erachtet und in die Studie einbezogen:

- Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)
- Charlson Comorbidity Index (CCI)
- Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI)

Grundsätzlich sind dabei zwei Konstruktionsprinzipien der Komorbiditätsscores zu unterscheiden. So werden entweder „etablierte Diagnosen“, die sich als signifikant bezüglich des Mortalitätsrisikos erwiesen haben, ausgewertet (CCI, HCT-CI) oder es werden Funktionseinschränkungen in den verschiedenen Organsystemen diagnoseunabhängig bewertet (CIRS).

Als weiteres Instrument für die Abschätzung des Risikos der allogenen SZT wurde der CLL-adaptierte EBMT-Risiko-Score erhoben. In dieses, einfach anzuwendende Prognoseinstrument gehen im Gegensatz zu den oben beschriebenen Scores keine Komorbiditäten ein.

2.7.1 Cumulative Illness Rating Scale

Der CIRS-Index wurde im Jahr 1968 von Linn und Kollegen entwickelt [197] und 1991 von Miller zu CIRS-G (für geriatrische Patienten) weiterentwickelt [198]. Das Ziel dieses Messinstruments ist es, die Gesamtheit der komorbiden Erkrankungen eines Patienten umfassend abzubilden. Dazu wurden zunächst 13, später 14 Organsysteme definiert (Tab. 7). Bei der Erhebung des Scores wird jedem Organsystem entsprechend seiner Beeinflussung durch Komorbiditäten ein Punktwert zwischen 0 und 4 zugeteilt. Dabei kommt den Faktoren folgende Bedeutung zu:

- 0 = keine Erkrankung, keine Funktionseinschränkung
- 1 = milde oder überstandene signifikante Erkrankung, sehr gute Prognose
- 2 = mäßige Funktionsstörung oder Erkrankung, Basistherapie erforderlich, gute Prognose
- 3 = schwere, chronische Funktionsstörung/Beeinträchtigung, nicht behandelbare oder beherrschbare chronische Erkrankung, Prognose therapieabhängig
- 4 = sehr schwere Erkrankung, sofortige Therapie erforderlich, schwere Funktionsstörung des Organsystems, Organversagen, ernste Prognose

Je Organkategorie wurde, auch wenn zwei oder mehr verschiedene komorbide Erkrankungen vorlagen, jeweils nur eine Diagnose, und zwar die mit dem höheren Punktwert gewertet. Die Summe der Einzelwerte aller 14 Organsysteme (maximal 56 Punkte) wurde als Morbiditätsindex (MI) angegeben. Ferner wurden auch die Anzahl aller betroffenen Organsysteme, die Anzahl der schwer betroffenen Organsysteme mit einem Punktwert von 3 oder 4 sowie der Schweregradindex bestimmt. Letzterer berechnet sich als Quotient aus dem Summenscore geteilt durch die Anzahl aller betroffenen Organsysteme.

Der CIRS-Index hat sich in der klinischen Anwendung zur Prognosestellung sowie zur Evaluation des körperlichen Zustands mehrfach erkrankter, insbesondere älterer Menschen etabliert. Der Score korreliert mit Mortalität, Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten, Medikamentengebrauch, auffälligen Laborbefunden, funktionalen Beeinträchtigungen und der geistig-seelischen Verfassung von geriatrischen Patienten [198-202]. Ferner wurde eine gute Korrelation mit dem

progressionsfreien Überleben (PFS) bei älteren Patienten mit soliden, malignen Tumoren gefunden [203]. Schwächen entstehen durch die umfassende Aufnahme aller komorbiden Erkrankungen, insbesondere auch milder („banaler“) Erkrankungen, die bezüglich des Outcomes wenig relevant sind [204].

Organsystem	Komorbiditäten	Score (0-4)
1 Kardial		
2 Vaskulär		
3 Hämatopoetisch		
4 Respiratorisch		
5 HNO/Augen		
6 Gastrointestinal (oben)		
7 Gastrointestinal (unten)		
8 Hepatisch		
9 Renal		
10 Urogenital		
11 Muskuloskelettal, Haut		
12 Neurologisch		
13 Endokrin, Metabolisch		
14 Psychiatrisch		
Gesamtscore = Morbiditätsindex (MI) = Summe der Einzelwertungen		

Tab. 7 CIRS

Eine Trennlinie wurde analog der DCLLSG [205] bei einem Gesamtscore von 6 Punkten gezogen. Patienten mit in einem Punktwert ≤ 6 galten als körperlich fit, während ein Wert > 6 hohe Komorbidität bedeutete [206]. Diese Einteilung kommt eine entscheidende Bedeutung beim Treffen von Therapieentscheidungen zu („slow go“- und „go go“-Patienten).

2.7.2 Charlson Comorbidity Index

Der CCI wurde 1987 anhand des 1-Jahres-Follow-Up von 559 allgemein-internistischen Patienten entwickelt und an der 10-Jahres-Mortalität von 685 Pati-

entinnen mit Mammakarzinom getestet [191]. Dabei zeigte sich mit jeder Punktzahlerhöhung auch eine Erhöhung der komorbiditätsassoziierten Mortalität.

Im CCI werden 19 verschiedenen Zustände erfasst (Tab. 8), wobei auch unterschiedliche Ausprägungen der gleichen Erkrankung vorkommen. Die Komorbiditäten werden mit Faktoren gewichtet, um deren Intensität zu bewerten. Diese Faktoren wurden anhand des ermittelten relativen Risikos (RR) bezüglich des Todes erarbeitet und eingeteilt. Alle Erkrankungen, die ein $RR \geq 1,2$ zeigten, wurden berücksichtigt. Kategorien mit einem $RR \geq 1,2$ und $< 1,5$ erhielten den Faktor 1, Komorbiditäten mit einem $RR \geq 1,5$ und $< 2,5$ den Faktor 2, ein $RR \geq 2,5$ und $< 3,5$ führte zu einer Gewichtung mit dem Faktor 3. Die Komorbiditäten „AIDS“ und „metastasierter solider Tumor“ zeigten in den Untersuchungen ein RR von ≥ 6 und wurden mit dem Faktor 6 gewichtet. Die Grunderkrankung, im der hier vorliegenden Arbeit die CLL, sowie die durch die CLL unmittelbar verursachten Organschädigungen wie Knochenmarksdepression, werden im CCI nicht berücksichtigt. Der Gesamtscore errechnet sich aus der Summe der Einzelscores. Er kann in 4 prognostische Kategorien unterteilt werden: 0 Punkte, 1 bis 2 Punkte, 3 bis 4 Punkte und ≥ 5 Punkte.

Komorbiditäten	Erläuterung	Score
1 Herzinfarkt	medizinisch gesicherter Herzinfarkt	1
2 Herzinsuffizienz	symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, Besserung auf spezifische Therapie	1
3 periphere Gefäßerkrankung	Claudicatio intermittens, Bypass bei pAVK, Gangrän, akute arterielle Insuffizienz, unbehandeltes Aortenaneurysma (≥ 6 cm)	1
4 zerebrovaskuläre Erkrankung (ausgenommen Hemiplegie)	TIA oder apoplektischer Insult mit oder ohne kleinen Residuen	1
5 Demenz	chronisches, kognitives Defizit	1
6 chronische Lungenerkrankung	Dyspnoe oder Belastungsdyspnoe verursachende chronische Lungenerkrankungen (inklusive Asthma bronchiale)	1
7 Bindegewebserkrankungen	syst. Lupus erythematodes, Polymyositis, Mixed CTD, Polymyalgia rheumatica, mittel- bis schwergradige rheumatoide Arthritis	1
8 Ulkuserkrankung	aktuell bestehendes oder Z. n. therapiebedürftigen Ulcus ventriculi/duodeni	1
9 leichtgradige Lebererkrankung	Zirrhose ohne bestehende portale Hypertension, chronische Hepatitis	1
10 Diabetes mellitus (ohne Folgeerkrankungen)	Diabetes mellitus ohne Folgeerkrankungen mit Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie	1

11	Diabetes mellitus mit End-organschädigung	Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie	2
12	Hemiplegie	Hemiplegie oder Paraplegie jeglicher Genese	2
13	mittel- oder schwergradige Nierenerkrankung	Kreatinin ≥ 3 mg/dl (265 μ mol/l), Notwendigkeit einer Dialyse oder Transplantation, symptomatische Urämie	2
14	Solider Zweittumor	nicht-metastasierte solide Tumoren mit initialer Therapie in den letzten 5 Jahren (Ausnahmen: nicht-melanotische Hauttumore, Zervix-in-situ-Karzinom)	2
15	Leukämie	CML, CLL, AML, ALL, PV	2
16	Lymphom	Hodgkin-Lymphom, maligne NHL	2
17	mittel- oder schwergradige Lebererkrankung	Zirrhose mit bestehender portale Hypertension mit oder ohne Varizenblutung	3
18	metastasierter solider Zweittumor	jeder solide Tumor mit Metastasen	6
19	AIDS	HIV im Stadium AIDS, AIDS-related complex	6

Tab. 8 Charlson Comorbidity Index

Nach der Validierung wurde der CCI um die Kategorie „Patientenalter“ erweitert [207]. Für jede Dekade, beginnend ab dem 50. Lebensjahr wird ein Punkt vergeben und dieser Altersfaktor addiert (Tab. 9) [204].

Altersgruppe	Punktwert
0 - 49 Jahre	0
50 - 59 Jahre	1
60 - 69 Jahre	2
70 - 79 Jahre	3
80 - 89 Jahre	4
90 - 99 Jahre	5

Tab. 9 Charlson Comorbidity Index - Alterserweiterung

Der CCI ist der in der Literatur am häufigsten angewandte Komorbiditätsscore. Er wird als Prädiktor für Mortalität in verschiedenen medizinischen Bereichen benutzt und bestätigt insbesondere bei soliden Tumoren seine Aussagekraft [208, 209].

2.7.3 Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index

Basierend auf dem CCI wurde 2005 von Sorrow und Kollegen der HCT-CI entwickelt [210]. Durch die Weiterentwicklung sollte die Aussagekraft insbesondere hinsichtlich Komorbiditäten vor einer SZT bei hämatologischen Grunderkrankungen verbessert werden. Entsprechend den Untersuchungsergebnissen von 1055 Patienten (708 Patienten in der Trainingskohorte, 347 Patienten in der Validierungskohorte), wurden die Definitionen der einzelnen Komorbiditätskategorien angepasst, sowie andere Gewichtungen etabliert und weitere Kategorien aufgenommen (Tab. 10).

Für die Entwicklung des HCT-CI entscheidend waren die Risikoeinschätzungen (Hazard Ratios, HR) für die rezidivfreie Mortalität (NRM) in den ersten 2 Jahren nach Transplantation. Kategorien mit einer HR von 1,3 bis 2,0 erhielten die Gewichtung 1, Kategorien mit einer HR von 2,1 bis 3,0 die Gewichtung 2 und Kategorien mit einer HR $\geq 3,1$ wurde der Faktor 3 zugeteilt. Der HCT-CI enthält 17 Komorbiditätskategorien. Der Gesamtscore errechnet sich wiederum aus der Summe der Einzelscores und kann maximal 26 Punkte betragen. Er wurde ursprünglich in 3 Risikogruppen unterteilt: 0 Punkte (low risk), 1 bis 2 Punkte (intermediate risk) und ≥ 3 Punkte (high risk) [210]. Einige Autoren fassten jedoch, aufgrund geringer Unterschiede der NRM, die low- und intermediate risk-Patienten zu einer Gruppe (0-2 Punkte) zusammen [130, 211, 212].

Komorbiditäten	Definition	Score
1 Arrhythmie	Vorhofflimmern oder -flattern, Sick Sinus Syndrom, ventrikuläre Arrhythmie	1
2 kardiale Erkrankung	Koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion $\leq 50\%$	1
3 entzündliche Darmerkrankung	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	1
4 Diabetes mellitus	Notwendigkeit einer Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika	1
5 zerebrovaskuläre Erkrankung	TIA oder apoplektischer Insult	1
6 psychische Erkrankung	Depression oder Angstzustände mit psychiatrischer Behandlungsbedürftigkeit	1
7 leichtgradige Lebererkrankung	Chronische Hepatitis, Bilirubin erhöht bis 1,5-fach der Norm, AST/ALT erhöht bis 2,5-fach der Norm	1
8 Adipositas	Patienten mit einem Body Mass Index $> 35 \text{ kg/m}^2$	1
9 Infektion	nachgewiesene Infektionen, die eine antimikrobielle Therapie vor, während und nach der Konditionierungstherapie erfordert	1

10	rheumatologische Erkrankung	systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, mixed CTD, Polymyalgia rheumatica	2
11	peptisches Ulkus	Notwendigkeit einer spezifischen Therapie	2
12	mittel- bis schwergradige Nierenerkrankung	Serum-Kreatinin > 2 mg/dl, Notwendigkeit einer Dialyse, vorangegangene Nierentransplantation	2
13	mittelgradige Lungenerkrankung	CO-Diffusionskapazität oder FEV1 zwischen 66 und 80% Dyspnoe bei leichter Belastung	2
14	solider Tumor in der Anamnese	jeder solide Tumor in der Anamnese (Ausnahme: nicht-melanotischer Hauttumor)	3
15	Herzklappenerkrankung	Ausnahme: Mitralklappenprolaps	3
16	schwergradige Lungenerkrankung	CO-Diffusionskapazität oder FEV1 \leq 65%, Ruhedyspnoe, Notwendigkeit einer O2-Therapie	3
17	mittel- bis schwergradige Lebererkrankung	Leberzirrhose, Bilirubin > 1,5-fach der Norm erhöht, ALT/AST > 2,5-fach der Norm erhöht	3

Tab. 10 HCT-CI

Dieser neue Score zeichnet sich durch eine größere Transplantationsrelevanz aus und zeigt hierbei eine bessere Vorhersage des Gesamtüberlebens. Für unsere Analyse erschien der HCT-CI von besonderer Bedeutung, da er im Fachgebiet der Hämatologie-Onkologie entwickelt und an hämatologischen Patienten validiert wurde.

2.7.4 EBMT-Risikoscore

Der EBMT-Risikoscore wurde von Gratwohl und seinen Mitarbeitern ursprünglich an mehreren unabhängigen Patientenkohorten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) erarbeitet und validiert [213]. Eine retrospektive Überprüfung dieser Methode an über 50.000 Patienten aus dem EBMT-Register, die sich zwischen 1980 und 2005 einer allogenen SZT bei verschiedensten hämatologischen Erkrankungen unterzogen, ergab, dass der Score - unabhängig von der Krankheitsdiagnose - ein gutes Instrument zur Risikovorhersage bei allogener hämatopoetischer Transplantation darstellt [214]. Im Jahr 2010 stellte Michallet in einer Abhandlung erstmals eine an die CLL adaptierte Variante des EBMT-Risikoscores vor (Tab. 11) [215].

Risikofaktor	Score-Punkte
Alter des Patienten bei Transplantation (Jahre)	
< 20	0
20 - 40	1
> 40	2
Remissionsstatus vor der Transplantation	
CR	0
PR	1
< PR	2
Zeitintervall von Diagnose bis Transplantation (Monate)	
≤ 12	0
> 12	1
Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger	
HLA-identisches Geschwister	0
anderer Spender	1
Geschlechtskombination von Spender und Empfänger	
sonst	0
weiblicher Spender bei männlichem Empfänger	1

Tab. 11 CLL-adaptierte Variante des EBMT-Risikoscore

Zur Score-Erhebung werden 5 Risikofaktoren mit einem Punktesystem bewertet. Das Krankheitsstadium wird dabei nach den modifizierten Kriterien des Therapieansprechens der „NCI – Sponsored Working Group“ erhoben. Der Gesamtscore ergibt sich als Summe der Einzelpunktzahlen in den 5 Kategorien. Maximal können 7 Punkte, minimal 0 Punkte erreicht werden. Michallet und Mitarbeiter konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit einem Gesamtscore von 0 bis 3 sowie ebenfalls nicht zwischen 6 und 7 Punkten feststellen, so dass diese zusammengefasst wurden. Der EBMT-Risiko-Score ist ein einfaches, aber dennoch sehr stabiles Instrument, um das Risiko einer allogenen Stammzelltransplantation abzuschätzen.

2.8 Krankheitsstatus vor der Transplantation

Der Krankheitsstatus vor der Transplantation wurde unter Verwendung der NCI-Remissionskriterien (siehe Kap. 2.4) wie folgt definiert:

- chemorefraktäre Erkrankung: im Anschluss an die zuletzt bezüglich der Grunderkrankung durchgeführte Therapie vor der Transplantation konnte kein Ansprechen im Sinne einer CR oder PR erreicht werden

- chemosensitive Erkrankung: das Ergebnis der letzten Vortherapie war zumindest eine PR

2.9 Konditionierung

Die verwendeten Konditionierungsregime wurden nach dem zu erwartenden Ausmaß der Eradikation des hämatopoetischen Systems eingeteilt in:

- myeloablative Schemata (MAC)
- dosisreduzierte Schemata (RIC)

Als myeloablativ galten dabei Kombinationen bestehend aus fraktionierter Ganzkörperbestrahlung mit einer Gesamtdosis > 6 Gray (alternativ: Busulfan > 8 mg/kg KG) und Cyclophosphamid sowie gegebenenfalls weiterer chemotherapeutischer oder immunsuppressiver Medikamente. Regime, die neben Fludarabin eine Gesamtstrahlungsdosis ≤ 6 Gray verwendeten, wurden als dosisreduziert definiert. Dasselbe galt für Fälle, in denen sowohl auf Bestrahlung als auch auf Busulfan verzichtet wurde [216].

2.10 Transplantation

Die Transplantation der hämatopoetischen Stammzellen erfolgte 24 bis 72 Stunden nach Abschluss der Konditionierung über einen zentralvenösen Zugang unter Monitorüberwachung. Dieser Tag wurde als Tag 0 definiert. Bei mehrmaliger Stammzellgabe wurde der Tag der ersten Infusion als Tag 0 festgelegt.

Alle Transplantationen wurden in der Knochenmark-Transplantationseinheit (2 Stationen) der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern durchgeführt. In der Isolationsphase wurde auf eine keimarme Umweltgestaltung Wert gelegt. Diese war auch durch bauliche Maßnahmen auf diesen Stationen (Raumluft- und Wasserfilterung) sichergestellt.

Die Patienten erhielten eine standardisierte Supportivpflege. Eine selektive Darmdekontamination erfolgte mit Colistin, Neomycin, Amphotericin B und Cotrimoxazol ab Beginn der Konditionierungsbehandlung und wurde bei ausreichender Regeneration der neutrophilen Granulozyten und Fehlen von GvHD-Symptomen reduziert. Eine antimykotische Prophylaxe mit Azol-Präparaten wurde teilweise, bei behandlungsbedürftiger GvHD regelmäßig durchgeführt. Unmittelbar vor und während der Aplasiaphase wurden routinemäßig (2 mal je Woche) Abstriche von

Naseneingang, Rachen und Anus genommen sowie Urinkulturen mikrobiologisch untersucht. Bei Auftreten von Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ wurde empirisch mit einer intravenösen Antibiotika-Therapie begonnen und diese mindestens bis zum dritten fieberfreien Tag fortgesetzt. Diagnostisch wurden Blutkulturen aus einer peripheren Ve-ne entnommen und je nach klinischem Befund entsprechende bildgebende Verfahren eingesetzt. Da auch nach Regeneration der Neutrophilen ein Defekt der spezifischen B- und vor allem T-Zell-Funktionen über mindestens 4 Monate nach Transplantation besteht, wurde für diesen Zeitraum eine Prophylaxe gegen Viren der Herpesfamilie mittels Aciclovir und gegen *Pneumocystis carinii* mittels Cotrimoxazol verabreicht.

Engmaschige Screening-Untersuchungen wurden angestellt, um Aspergillus-Infektionen und CMV-Reaktivierungen frühzeitig zu detektieren. Lag sowohl beim Spender als auch beim Patienten Seronegativität vor, so wurde dies als ungefährlich hinsichtlich der Entwicklung einer CMV-Infektion eingestuft. Hingegen galt Seropositivität, unbedeutend ob beim Spender oder Empfänger oder bei beiden, als eine Risikokonstellation [217-219]. Darüber hinaus wurde das Verhältnis von CMV-negativen Empfänger zu CMV-positiven Spender als Hochrisikokonstellation abgegrenzt. Bei CMV-Reaktivierung wurde eine präemptive Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir durchgeführt.

Kam es zu einer akuten GvHD wurden die antiinfektiösen Therapien während dieser Zeit weitergeführt und teilweise um Ig-Gaben erweitert. Im Falle eines funktionellen Asplenie-Syndroms bei chronischer GvHD wurde eine Penicillin-Prophylaxe gegeben, um schwere Pneumokokken-Infektion zu vermeiden. Zusätzliche Verhaltens- und Ernährungsempfehlungen für die ersten 4 Monate nach der Transplantation sowie für den Zeitraum eventuell auftretender GvH-Erkrankungen ergänzten die Infektionsprophylaxe. So sollten die Patienten größere Menschenansammlungen meiden. Potentielle Pilzexpositionen sollten auf ein Minimum gesenkt werden (keine Topfpflanzen im Zimmer, keine Gartenarbeit, Meiden landwirtschaftlicher Betriebe). Auf Rohkost und schimmelpilzhaltige Nahrungsmittel (Käse, Nüsse) sollte generell verzichtet werden. Aufgrund der erhöhten Gefahr rasch und letal verlaufender Septikämien, wurden die Patienten dazu angehalten jede über mehrere Stunden bestehende Temperaturerhöhung unverzüglich abklären zu lassen. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf dem respiratorischen System. Bei geringstem Verdacht auf Lungenbeteiligung wurde standardmäßig eine CT-Untersuchung durchgeführt, um insbesondere auch atypische und interstitielle Pneumonien zu erkennen.

Ab dem sechsten Monat nach der Transplantation konnte - insofern keine GvHD bestand und die Immunsuppression abgesetzt wurde – mit dem Wiederaufbau des Impfschutzes begonnen werden. Aktive Immunsierungen mit Lebendimpfstoffen wurden erst ab dem dritten Jahr nach SZT begonnen.

2.11 HLA-Kompatibilität

Hinsichtlich der HLA-Konstellation bei der Transplantation wurde entsprechend der Weisdorf-Klassifikation [220] zwischen gut-, partiell- und nicht-übereinstimmend unterschieden. HLA-DQ und -DP gingen hierbei nicht in die Betrachtung ein, nachdem frühere Studien eine geringe Relevanz dieser Gene im Zusammenhang mit Stammzelltransplantationen zeigten [221-223]. Als gut-übereinstimmend galt folglich eine 8/8-Identität in den HLA-Subgruppen A, B, C und DRB1. Ferner wurde in diese Gruppe auch eine 6/6-Identität miteinbezogen, wenn die Konstellation der HLA-C-Gene unbekannt war. Analog einer EBMT-Registerstudie mit großer Fallzahl, welche den Einfluss verschiedener HLA-Konstellation bei allogener Transplantation bei CLL untersuchte, wurden partiell- und nicht-übereinstimmende HLA-Merkmale zu einer Gruppe (nicht-übereinstimmend) zusammengefasst.

2.12 Engraftment und Ansprechen auf die Transplantation

Granulozyten und Thrombozyten zeigen in der Regel eine schnelle quantitative und funktionelle Normalisierung bereits in der Frühphase nach der Transplantation und verifizieren ein erfolgreiches Anwachsen des Transplantats. Dieses ist dokumentiert, wenn der Granulozyten-Take bis zum Tag 28 erfolgt und ein Chimärismus durch chromosomale oder molekulargenetische Untersuchungen nachgewiesen werden kann.

Als Granulozyten-Take galt der erste von 3 aufeinanderfolgenden Tagen, an denen die Zahl der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut $0,5 \times 10^9/l$ überstieg. Der erste von mindestens 7 konsekutiven Tagen, an denen die Thrombozytenzahl über $20 \times 10^9/l$ lag, wurde als Thrombozyten-Take definiert. Blieb die Etablierung der Spenderhämatopoese bis Tag 28 aus, so wurde dies als primäres Transplantatversagen gewertet. Ein sekundäres Transplantatversagen lag vor bei einem Abfall der neutrophilen Granulozyten auf $< 0,5 \times 10^9/l$ nach initial erfolgreichem Engraftment [224].

Die Remissionskontrollen und Bestimmungen des Chimärismus erfolgten im ersten Jahr in der Regel nach 3, 6 und 12 Monaten, dann bis zum fünften Jahr in jährlichen Abständen. Neben körperlicher Untersuchung, Laborkontrollen und gegebenenfalls Knochenmarkbiopsien und bildgebende Verfahren fanden auch zytogenetische, FISH- oder PCR-Untersuchungen Anwendung, um Rezidive frühzeitig zu detektieren. Im Falle eines beginnenden Rezidivs wurde durch Reduktion

der immunsuppressiven Behandlung, Zytokintherapie oder Donorlymphozyteninfusionen (DLI) versucht, den GvL-Effekt zu verstärken und somit therapeutisch zu nutzen.

Das Ansprechen der Grunderkrankung auf die Transplantation wurde in Anlehnung an die modifizierten NCI-Kriterien wie folgt beurteilt:

- Refraktärität: im Anschluss an Transplantation konnte zu keinem Zeitpunkt eine PR oder CR erreicht werden oder Auftreten einer Progression der Erkrankung innerhalb von 6 Monaten bei initialem Ansprechen (CR/PR)
- Rezidiv: nach initialem Ansprechen (CR/PR) trat nach mehr als 6 Monaten nach der Transplantation eine Progression der Erkrankung auf

2.13 Nachbeobachtung (Follow Up)

Zur Nachbeobachtung wurden die Patienten bei komplikationslosem Verlauf nach 1, 3 und 6 Monaten sowie in der Folge halbjährlich in der Ambulanz der Knochenmark-Transplantationseinheit beurteilt. Dort erfolgte eine gezielt auf die spezifischen Komplikationen gerichtete Anamneseerhebung, eine sorgfältige körperliche Untersuchung sowie regelmäßige Laborkontrollen. Zeigten sich dabei transplantationsassoziierte oder mit der Grunderkrankung zusammenhängende Komplikationen, so wurde im Einzelfall über engmaschigere Ambulanzkontrollen oder eine stationäre Aufnahme entschieden. Remissionskontrollen wurden wie oben beschrieben durchgeführt (siehe 2.12).

2.13.1 Komplikationen nach der Transplantation

Die durch Konditionierung und Transplantation bedingte Akuttoxizität wurde mithilfe des Regimen-related Toxicity Score nach Bearman bewertet. Ferner wurde versucht, die Gesamtheit aller Komplikationen und Komorbiditäten nach der Transplantation umfassend durch Anwendung der beiden bereits zuvor beschriebenen Komorbiditätsscores (CIRS, CCI) zu beschreiben. Speziell erfasst wurden auch orale Mukosiden und akute sowie chronische GvH-Erkrankungen.

2.13.1.1 Bearman Score

Dieser Score wurde 1988 an einem Studienkollektiv von 195 Patienten entwickelt, bei denen aufgrund einer leukämischen Grunderkrankung eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt wurde. Um die Akuttoxizität der ersten 28 Tage nach der Transplantation zu erfassen, erarbeiteten Bearman und Kollegen nach retrospektiver Auswertung ein empirisches System, um die Morbidität abzuschätzen. Auswirkungen auf 8 unterschiedliche Organsysteme wurden dabei registriert und deren Ausprägung jeweils in einen von 5 möglichen Schweregraden (Grad 0 bis Grad IV) eingestuft (Tab. 12). Eine Bewertung mit dem Schweregrad IV bedeutete dabei den Tod eines Patienten durch eine transplantationsassoziierten Toxizität im betreffenden Organsystem am oder vor Tag 28. Beschwerden, die eindeutig auf eine Infektion oder eine GvHD zurückzuführen waren, gingen nicht in die Bewertung ein. Ebenso wurden Nierenversagen bei gleichzeitiger Gabe bekannter nephrotoxischer Medikamente nicht in den Score miteinbezogen.

Organ-system	Schwere-grad	Symptome
KARDIAL	I	▪ leichtgradige EKG-Veränderungen ohne Notwendigkeit einer medizinischen Intervention
		▪ asymptomatische Kardiomegalie im Röntgen-Thorax
	II	▪ mittelgradige EKG-Veränderungen mit Notwendigkeit einer medizinischen Intervention und Ansprechen darauf
		▪ Notwendigkeit einer kontinuierlichen Monitorüberwachung ohne Behandlungsindikation
		▪ kongestive Herzinsuffizienz (auf Digitalis oder Diuretika ansprechend)
VESIKAL	III	▪ schwergradige EKG-Veränderungen (ohne oder nur partielles Ansprechen auf medizinische Intervention)
		▪ Herzversagen (ohne oder nur geringes Ansprechen auf medizinische Intervention)
	I	▪ Abnahme der Voltage im EKG um > 50%
		▪ makroskopische Hämaturie mehr als 2 Tage nach Beendigung der Konditionierung (ohne subjektive Symptome einer Zystitis und nicht durch eine Infektion verursacht)
		▪ nicht-infektiös bedingte, makroskopische Hämaturie mehr als 7 Tage nach Beendigung der Konditionierung
RENAL	II	▪ makroskopische Hämaturie mehr als 2 Tage nach Beendigung der Konditionierung (mit subjektiven Symptomen einer Zystitis und nicht infektiös bedingt)
		▪ hämorrhagische Zystitis mit Notwendigkeit einer invasiven, lokalen Intervention
	I	▪ Anstieg des Serum-Kreatinin bis auf das 2-fache des Ausgangswerts (letzter Wert vor Beginn der Konditionierung)
		▪ Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als das 2-fache des Ausgangswerts, jedoch ohne Dialysepflichtigkeit
		▪ Dialysepflichtigkeit

PULMO- NAL	I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnoe ohne Veränderungen im Röntgen-Thorax, nicht durch Infektion oder kardiale Ursachen bedingt ▪ asymptomatische Veränderungen im Röntgen-Thorax (isoliertes Infiltrat, leichtgradige interstitielle Veränderungen), nicht durch Infektion oder kardiale Ursachen bedingt
	II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnoe mit Veränderungen im Röntgen-Thorax (ausgedehntes lokales Infiltrat, mäßiggradige interstitielle Veränderungen), nicht durch Infektion oder kardiale Ursachen bedingt ▪ Abnahme des pO₂ um mehr als 10% des Ausgangswerts, jedoch ohne Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation oder einer Maskenbeatmung mit mehr als 50% O₂, nicht durch Infektion oder kardiale Ursachen bedingt
	III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ interstitielle Veränderungen mit Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation oder einer Maskenbeatmung mit mehr als 50% O₂, nicht durch Infektion oder kardiale Ursachen bedingt
HEPA- TISCH	I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leichtgradige hepatische Dysfunktion mit einem Bilirubin-Spiegel zwischen 2,0 mg% und 6,0 mg% ▪ Gewichtszunahme > 2,5% und < 5% des Ausgangswerts (nicht kardial bedingt) ▪ Anstieg des Serum-AST um mehr als das 2,5-fache, jedoch weniger als das 5-fache des niedrigsten Werts vor der Konditionierung
	II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mäßiggradige hepatische Dysfunktion mit einem Bilirubin-Spiegel > 6 mg% und < 20 mg% ▪ Gewichtszunahme > 5% des Ausgangswerts (nicht kardial bedingt) ▪ Anstieg des Serum-AST um mehr als das 5-fache des niedrigsten Werts vor der Konditionierung ▪ klinischer manifester Aszites oder in bildgebenden Verfahren nachgewiesener Aszites > 100 ml
	III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwergradige hepatische Dysfunktion mit einem Bilirubin-Spiegel > 20 mg% ▪ hepatische Enzephalopathie ▪ Aszites, der die respiratorische Funktion beeinträchtigt
ZNS	I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Somnolenz, Patient leicht erweckbar und orientiert nach Erweckung
	II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Somnolenz mit Verwirrtheit nach Erweckung ▪ andere, neu aufgetretene ZNS-Symptome ohne Bewusstseinsverlust, nicht durch Medikamentenumstellung, Blutung oder Infektion erklärbar
	III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zerebraler Anfall oder Koma, nicht durch Medikamentenumstellung, Blutung oder Infektion erklärbar
STOMA- TITIS	I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz und/oder Ulzeration, ohne Notwendigkeit einer kontinuierlichen i.v.-Schmerzmedikation
	II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz und/oder Ulzeration, mit Notwendigkeit einer kontinuierlichen i.v.-Schmerzmedikation
	III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwergradige Ulzeration und/oder Mukositis, mit Notwendigkeit einer Schutzintubation ▪ eine Aspirationspneumonie verursachende Stomatitis
GASTRO-	I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wässrige Stühle > 500 ml und < 2.000 ml täglich, nicht infektiös bedingt

INTESTI- NAL	II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wässrige Stühle > 2.000 ml täglich, nicht infektiös bedingt ▪ makroskopisch hämorrhagische Stühle, ohne Auswirkungen auf den kardiovaskulären Status ▪ Subileus, nicht infektiös bedingt
	III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ileus, mit Notwendigkeit einer nasogastrischen Absaugung oder eines chirurgischen Eingriffs ▪ transfusionspflichtige, den kardiovaskulären Status beeinträchtigende, hämorrhagische Enterokolitis
Mit dem Schweregrad IV wird eine Toxizität eingestuft, aufgrund derer der Patient am oder vor Tag 28 verstarb		

Tab. 12 Bearman-Score

Als Schweregrad in einem Organsystem wurde jeweils die maximale Ausprägung der Veränderungen gewertet. Die kumulative Toxizität errechnet sich als Summe der Graduierungspunkte in den 8 Organsystemen. Der Summenscore wurde ursprünglich in 4 Gruppen eingeteilt, welche sich im Gesamtüberleben statistisch unterschieden: ≤ 4 Punkte, 5 bis 8 Punkte, 9 bis 12 Punkte und ≥ 13 Punkte [225]. Bei einer Validierung des Scores an 95 Patienten mit malignen Lymphomen wählten die Autoren hingegen eine davon abweichende Klassifikation in nur mehr 2 Gruppen: ≤ 6 Punkte und ≥ 7 Punkte [226].

2.13.1.2 Cumulative Illness Rating Scale und Charlson Comorbidity Index

Für eine umfassende Beurteilung der Komorbiditäten nach der Transplantation kamen CIRS und CCI zur Anwendung (siehe Kap. 2.5.1 und 2.5.2). Hierzu wurden sämtliche relevanten Informationen über Komorbiditäten bis zum Ende der Erfassungszeit erhoben und ausgewertet. Erkrankungen, an denen ein Patient verstarb, gingen nicht in die Bewertung ein.

2.13.1.3 Orale Mukositis

Orale Mukositiden wurden nach einem System der WHO von 1979 klassifiziert (Tab. 13) [227]. Die Skala kombiniert objektive diagnostische Merkmale (Erythem, Ulzeration) mit Faktoren der Lebensqualität (z. B. Fähigkeit des Patienten zu trinken und zu essen).

Schweregrad	Definition
Grad 0	keine orale Mukositis
Grad 1	Schmerzen im Mund, Erythem

Grad 2	orales Erythem, Ulzerationen, Patient kann feste Nahrung zu sich nehmen
Grad 3	orale Ulzerationen, Patient kann ausschließlich flüssige Nahrung zu sich nehmen
Grad 4	orale Ernährung nicht möglich

Tab. 13 WHO-Klassifikation oraler Mukositiden

2.13.1.4 Graft-versus-Host Disease

Die Unterscheidung von akuter und chronischer GvHD erfolgte nach den aktuellen Kriterien der National Institutes of Health (NIH) Konsensuskonferenz [170]. Gemäß diesen Empfehlungen wurde die überholte Einteilung der vergangenen Jahrzehnte, die sich lediglich nach dem Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik (vor oder nach Tag 100) richtete, fallengelassen. So werden klassische Zeichen der akuten Form unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens unter dem Oberbegriff der akuten GvHD subsumiert, wenn Charakteristika der chronischen Form fehlen. Als chronische GvHD wird neben dem alleinigen Auftreten von Merkmalen der chronischen Form auch bezeichnet, wenn ein Mischbild aus klassischer akuter und chronischer GvHD vorliegt (Tab. 14).

Kategorie	Zeitpunkt des Beginns der Symptome nach HCT oder DL	Zeichen der akuten GvHD	Zeichen der chronischen GvHD
<u>Akute GvHD</u>			
klassische akute GvHD	≤ 100 Tage	ja	nein
persistierende, rezidivierende oder späte akute GvHD	> 100 Tage	ja	nein
<u>Chronische GvHD</u>			
klassische chronische GvHD	kein Zeitlimit	nein	ja
Overlap syndrome (Mischbild aus akuter und chronischer GvHD)	kein Zeitlimit	ja	ja

Tab. 14 Einteilung in akute und chronische GvH-Erkrankungen

Patienten, die innerhalb der ersten 14 Tage nach Transplantation starben, wurden nicht bezüglich des Vorliegens einer akuten GvHD evaluiert. Hinsichtlich einer chronischen GvHD wurden nur Patienten berücksichtigt, die mehr als 100 Tage nach Transplantation überlebten [228].

Die akute Form der GvHD wurde anhand klinischer Kriterien nach der modifizierten Glucksberg-Klassifikation [229, 230] und nach einem System des Internationalen Knochenmarktransplantations-Registers (IBMTR) [231] bewertet. Beide Systeme nutzen die Schweregradeinteilung der Organsysteme Haut, Leber und Darm, welche initial von Glucksberg eingeführt wurde (Tab. 15). Die daraus resultierende Einschätzung des Gesamtschweregrads der akuten GvHD divergiert jedoch zwischen beiden Klassifikationen (Tab. 16, Tab. 17). Eine weitere mögliche Einteilung nach einer Konsensuskonferenz von 1994 [232] unterschied sich bei unserem Patientenkollektiv weder in Einzelwertungen noch in der Gesamtpunktzahl von der Glucksberg-Skala und wurde deshalb nicht weiter ausgeführt. Als klinisch relevant wurde eine akute GvHD der Schweregrade II – IV nach Glucksberg bezeichnet, als ausgeprägt das Auftreten der Schweregrade III oder IV.

Stadium	Haut	Leber	Darm
+	makulopapulöses Exanthem < 25%der Körperoberfläche	Bilirubin 2,0 - 2,9 mg/dl	Diarrhoe 500 - 1000 ml/d
++	makulopapulöses Exanthem 25 - 50%der Körperoberfläche	Bilirubin 3,0 - 5,9 mg/dl	Diarrhoe 1000 - 1500 ml/d
+++	generalisierte Erythrodermie	Bilirubin 6,0 - 14,9 mg/dl	Diarrhoe > 1500 ml/d
++++	generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung und Desquamationen	Bilirubin ≥ 15 mg/dl	starke abdominelle Schmerzen mit/ohne Ileus

Tab. 15 Graduierung der Organbeteiligung bei akuter GvHD

Schweregrad	Organbeteiligung
I	Haut: + bis ++ Leber und Darm: 0
II	Haut: + bis +++ Leber und/oder Darm: +
III	Haut: ++ bis +++ Leber und/oder Darm: ++ bis +++
IV	Haut: + bis ++++ Leber und/oder Darm: ++ bis ++++

Tab. 16 Glucksberg-Klassifikation der akuten GvHD

Schweregrad-index	Organbeteiligung
A	Haut: + und Leber und Darm: 0
B	Haut: ++ oder Leber: + bis ++ oder Darm: + bis ++

C	Haut: +++ oder Leber: +++ oder Darm: +++
D	Haut: ++++ oder Leber: ++++ oder Darm: ++++

Tab. 17 IBMTR-Klassifikation der akuten GvHD

Die Graduierung der chronischen Form der GvHD erfolgte nach den aktuellen NIH-Kriterien [170], welche typische klinische Zeichen und Symptome definieren (Tab. 18). Diese werden in 4 Kategorien eingeteilt:

- diagnostische Kriterien:
ausreichend, um die Diagnose einer chronischen GvHD zu stellen
- charakteristische Kriterien:
treten bei chronischer, nicht aber bei akuter GvHD auf, beweisen aber alleine nicht das Vorliegen einer chronischen GvHD
- andere Symptome:
können als Symptome einer chronischen GvHD anerkannt werden, wenn die Diagnose bereits anderweitig bestätigt ist
- gemeinsame Symptome:
treten sowohl bei chronischer als auch bei akuter GvHD auf

Organ	Diagnostisch	Charakteristisch	Andere Symptome	Gemeinsame Symptome
Haut	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poikilodermie ▪ Lichen planus ▪ Sklerodermie ▪ Morphea ▪ Lichen sclerosus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depigmentation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schweißdrüsen-verlust ▪ Ichthyose ▪ Keratosis pilaris ▪ Hyper-/Hypo-pigmentation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythem ▪ makulopapulöses Exanthem ▪ Pruritus
Nägel		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dystrophie ▪ longitudinales Einreißen ▪ Onycholyse ▪ Pterygium unguis ▪ Nagelverlust * 		
Haare		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie ▪ schuppige, papulosquamöse Läsionen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ausdünnendes Kopfhaar * ▪ frühzeitiges Ergrauen 	
Mund	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lichenoid Veränderungen ▪ hyperkeratotische Plaques ▪ erschwerte Mundöffnung durch Sklerose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Xerostomie ▪ Mukozele ▪ Schleimhautatrophie ▪ Pseudomembranen * ▪ Ulzerationen * 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gingivitis ▪ Mukositis ▪ Erythem ▪ Schmerzen

Augen		<ul style="list-style-type: none">▪ vernarbende Konjunktivitis▪ Keratokonjunktivitis sicca **▪ konfluierende Areale einer punktförmigen Keratopathie	<ul style="list-style-type: none">▪ Photophobie▪ periorbitale Hyperpigmentation▪ Blepharitis (ödematöses Liderythem)
Genital	<ul style="list-style-type: none">▪ Lichen planus▪ vaginale Vernarbungen	<ul style="list-style-type: none">▪ Erosionen *▪ Fissuren *▪ Ulzerationen *	
GI-Trakt	<ul style="list-style-type: none">▪ Ösophagusmembranen▪ Ösophagusstrikturen *		<ul style="list-style-type: none">▪ exokrine Pankreasinsuffizienz▪ Anorexie▪ Übelkeit/ Erbrechen▪ Diarrhoe
Leber			<ul style="list-style-type: none">▪ Anstieg von Bilirubin, AP, ALT, AST über das 2-fache d. Norm *
Lunge	<ul style="list-style-type: none">▪ Bronchiolitis obliterans **	<ul style="list-style-type: none">▪ Bronchiolitis obliterans **	<ul style="list-style-type: none">▪ BOOP
Muskeln, Faszien, Gelenke	<ul style="list-style-type: none">▪ Faszitis▪ Gelenkkontrakturen infolge Sklerose	<ul style="list-style-type: none">▪ Myositis, Polymyositis **	<ul style="list-style-type: none">▪ Ödem▪ Muskelkrämpfe▪ Arthralgie/ Arthritis
Hämatopoese			<ul style="list-style-type: none">▪ Thrombopenie▪ Eosinophilie▪ Lymphopenie▪ Hypogammaglobulinämie▪ AIHA, ITP
Andere			<ul style="list-style-type: none">▪ Perikard-/Pleuraerguss▪ Aszites▪ periphere Neuropathie▪ Nephrotisches Syndrom▪ Myasthenia gravis▪ Kardiomyopathie

* erfordert den Ausschluss von Infektionen, Medikamentennebenwirkungen, Endokrinopathien, Malignomen und anderer Differentialdiagnosen als Ursache

** erfordert eine biopsische oder radiologische Bestätigung (oder Schirmer-Test bei Augenbeteiligung)

Tab. 18 Typische Zeichen und Symptome der chronischen GvHD nach NIH

Die Diagnosestellung einer chronischen GvHD erforderte das Vorliegen entweder mindestens eines diagnostischen Kriteriums oder – falls durch ein geeignetes Verfahren (Histologie, Radiologie, Labortest) bestätigt - mindestens eines charakteristischen Kriteriums. Die Beteiligung der jeweiligen Organsysteme wurde unter Zuhilfenahme eines Scores (0 bis 3 Punkte) beurteilt. Sowohl die Anzahl der beteiligten Organsysteme als auch der Schweregrad der jeweils betroffenen Organe bildeten die Gesamtbewertung hinsichtlich des Ausmaßes der chronischen GvHD (Tab. 19).

	≤ 2 Organsysteme betroffen	> 2 Organsysteme betroffen	Lungenbeteiligung
leichtgradige chron. GvHD	1 Punkt	-	-
mäßiggradige chron. GvHD	2 Punkte	1 Punkt	1 Punkt
schwergradige chron. GvHD	3 Punkte	3 Punkte	≥ 2 Punkte

Tab. 19 Klassifikation der chronischen GvHD nach NIH

Zusätzlich wurde eine Unterteilung der chronischen GvHD in „limited disease“ und „extensive disease“ vorgenommen, welche von Shulman und Kollegen vorgeschlagen wurde (Tab. 20) [233].

Klassifikation	Charakteristika
"limited disease"	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale Hautbeteiligung ▪ hepatische Dysfunktion
"extensive disease"	<ul style="list-style-type: none"> ▪ generalisierte Hautbeteiligung ▪ lokale Hautbeteiligung und/oder hepatische Dysfunktion plus mindestens eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ◦ chronisch-aktive Hepatitis, Brückennekrosen oder Zirrhose in der Leberhistologie ◦ Augenbeteiligung: Schirmer-Test mit einer Benetzungsstrecke < 5 mm ◦ durch labiale Biopsie bestätigte Beteiligung der kleinen Speicheldrüsen oder der Mundschleimhaut ◦ Beteiligung eines anderen Zielorgans

Tab. 20 Klassifikation der chronischen GvHD nach Shulman

2.13.2 Todesursache

Die Todesursachen wurden gemäß den Konsensusdefinitionen zur Beschreibung des Outcomes nach hämatopoetischen Transplantationen bei Leukämie [234] wie folgt eingeteilt:

- Transplantationsassoziierte Mortalität (TRM): Patienten die zum Todeszeitpunkt kein Rezidiv und keine Progression ihrer Grunderkrankung aufwiesen; diese wurde weiter unterteilt in
 - Tod aufgrund GvHD
 - Tod aufgrund infektiöser Ursachen
 - Tod aufgrund anderweitiger Ursachen
- Tod durch Rezidiv: Tod von Patienten, die transplantationsrefraktär waren (keine PR/CR) oder mit einem Rezidiv nach der Transplantation starben

Zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie waren 7 der 25 Patienten (28%) am Leben, die übrigen 18 Patienten (72%) waren bereits verstorben.

2.13.3 Erfassungszeit

Der Erfassungszeitraum dieser Arbeit endete mit:

- dem erkrankungsbedingten, therapiebedingten oder durch andere Ursachen hervorgerufenen Tod des Patienten
- dem „Lost to Follow Up“ des Patienten (ab einem bestimmten Zeitpunkt konnten keine Informationen mehr über den Krankheitsverlauf des Patienten erhalten werden)
- dem letzten Dokumentationstag dieser Studie (01.12.2010)

2.14 Beurteilung des Outcome

Als wichtige Parameter zur Beurteilung des Langzeitergebnisses nach Stammzelltransplantation wurden gemäß den Empfehlungen der EBMT [235] folgende Variablen definiert:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS):
Zeit vom Transplantationstag bis zum Tod (ohne Berücksichtigung der Todesursache) oder - falls der Tod bei Beendigung der Studie noch nicht eingetreten war – bis zum letzten Follow-Up-Zeitpunkt; Zensiert wurden Patienten, die am Studienende noch am Leben waren
- progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS):

Zeit vom Transplantationstag bis zu einer Progression der Grunderkrankung oder – falls keine Progression eintrat - bis zum Tod bzw. zum letzten FollowUp-Zeitpunkt; Zensiert wurden hierbei die am Studienende noch lebenden Patienten, die keinen Hinweis auf eine Krankheitsprogression aufwiesen

- transplantationsbedingte Mortalität (Non-relapse mortality, NRM): Anteil der Patienten, die an therapiebedingten oder anderen Ursachen verstarben, ohne zuvor ein Rezidiv bzw. eine Progression der Grunderkrankung erlitten zu haben; Zensiert wurden Patienten zum Zeitpunkt des Rezidivs und Patienten, die beim letzten FollowUp rezidiv- oder progressionsfrei waren
- Rezidivhäufigkeit (Relapse Incidence, RI): Anteil der Patienten bei denen bis zum Erfassungsende ein Rezidiv oder eine Progression auftrat; Patienten, die nach der Transplantation initial keine CR oder PR erreichten, konnten hierbei nicht evaluiert werden; Zensiert wurden Patienten, die beim letzten FollowUp am Leben und rezidivfrei waren sowie Patienten, die ohne Hinweis auf ein Rezidiv starben

2.15 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 21 (IBM, Armonk, New York) durchgeführt. Die Outcome-Parameter OS, PFS, NRM und RI wurden unter Zuhilfenahme der Kaplan-Meier-Methode geschätzt [236]. Als statistischer Test zur Analyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf das Outcome diente bei kategorischen Variablen der log-rank-Test [237]. Bei kontinuierlichen Variablen wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt [238]. Neben den oben genannten vier Outcomeparametern wurden weitere Parameter auf deren Einflussfaktoren getestet. Beispiele hierfür sind die Akuttoxizität nach Bearman-Score oder die akute und chronische GvHD nach deren jeweiligen Klassifikationen. Hierbei kam, wenn sowohl der zu untersuchende Einflussfaktor als auch der Analyseparameter kategorische Variablen darstellten, der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung [239]. Bei einem kategorischen und einem kontinuierlichen Parameter wurde mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht [240]. Waren beide Parameter kontinuierlicher Natur wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit des Studienkollektives wurde nach einer Methode von Korn und Mitarbeitern kalkuliert [241]. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Quantitative Ergebnisse des Gesamtkollektives

3.1.1 Patientencharakteristika

3.1.1.1 Staging und Prognoseparameter

Alter bei Erstdiagnose und Transplantation

Das mediane Alter der Studiengruppe bei Diagnosestellung betrug 45 Jahre, der jüngste Patient war dabei 28 Jahre alt, der älteste 66 Jahre. Zum Zeitpunkt der Transplantation war das Kollektiv median 52 Jahre (33 bis 68 Jahre) alt.

Staging

Die Krankheitsstadien nach Binet und Rai konnten bei Erstdiagnose von 23 Patienten und unmittelbar vor der Transplantation von allen 25 Patienten eruiert werden. Während sich initial 52% der Patienten im Binet-Stadium A, 39% im Stadium B und 9% im Stadium C befanden, zeigte sich kurz vor der Transplantation ein anderes Bild. Eine Mehrheit von 60% war jetzt dem Stadium C, jeweils weitere 20% den Stadien A und B zuzuordnen (Abb. 6).

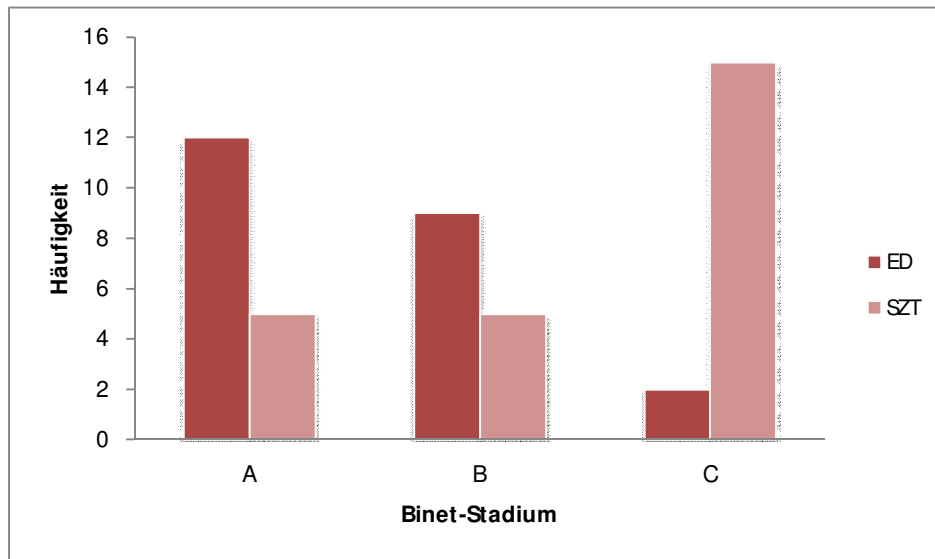


Abb. 6 Verteilung der Studienteilnehmer nach Binet-Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der ED und der SZT

Eine ähnliche Situation zeigte sich bei der Einteilung gemäß der weiterentwickelten Rai-Skala. Bei CLL-Diagnosestellung waren 13% der Patienten in der „low risk“-Gruppe, 74% in der „intermediate risk“-Gruppe und 13% in der „high risk“-Gruppe. Unmittelbar vor der Transplantation hingegen wurden nur mehr 8% als „low risk“, 28% als „intermediate risk“, aber 64% als „high risk“ eingestuft (Abb. 7).

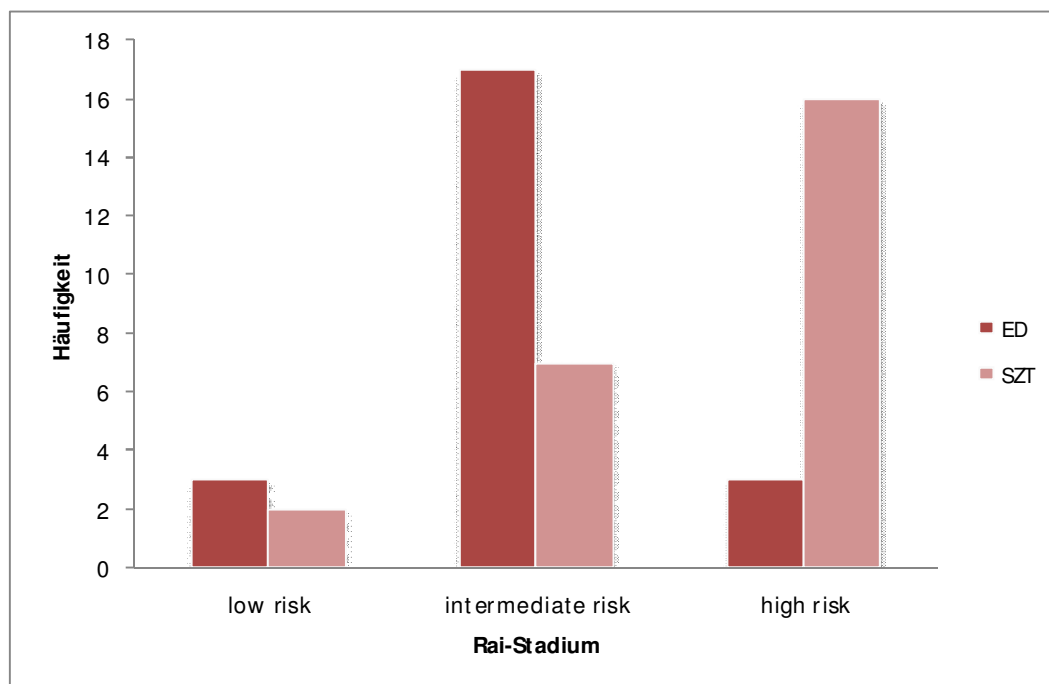


Abb. 7 Verteilung der Studienteilnehmer nach Rai-Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der ED und der SZT

Lymphozytenverdopplungszeit

Bei einigen Patienten des Studienkollektivs wurde unmittelbar nach Diagnosestellung mit einer CLL-spezifischen Therapie begonnen. In diesen Fällen war es nicht möglich, eine verwertbare LVZ zu erheben, da die verabreichten Medikamente die Blut-Lymphozytenzahlen beeinflussten. Von 17 Patienten konnte die LVZ berechnet werden. Die mediane Zeitdauer bis zur Verdopplung der Lymphozytenzahl betrug etwas mehr als 1 Jahr (Tab. 21).

	Median	Minimum	Maximum
EBMT-Summenscore	5	4	7

Tab. 21 Lymphozytenverdopplungszeit

Bei 59% der evaluierbaren Patienten ergab sich eine schnelle Zellproliferation mit einer LVZ von 12 oder weniger Monaten. Die übrigen 41% wiesen hingegen eine langsam fortschreitende Vermehrung der Blut-Lymphozyten (LVZ > 12 Monate) auf.

Serum- β_2 -Mikroglobulin und Serum-Thymidinkinase

Der Serumspiegel des β_2 -MG konnte zu den Zeitpunkten vor Durchführung einer ersten CLL-spezifischen Therapie sowie unmittelbar vor der Konditionierungstherapie von jeweils 19 Studienteilnehmern bestimmt werden. Ein weiterer Serum-Prognosemarker, die TK, war bei 17 Patienten vor Beginn der Ersttherapie sowie bei 15 Patienten vor der Transplantation verwertbar. Der mediane Wert für β_2 -MG lag unterhalb des Cut-off-Werts von 3,5 mg/l, während der mediane Wert für TK höher als der Cut-off-Wert von 10 U/l war (Tab. 22).

	Median	Minimum	Maximum
β_2 -MG vor Ersttherapie [mg/l]	2,6	1,1	5,0
β_2 -MG vor Transplantation [mg/l]	2,7	1,2	6,3
TK vor Ersttherapie [U/l]	21,3	5,2	115,0
TK vor Transplantation [U/l]	41,7	4,4	134,0

Tab. 22 Werte der Prognoseparameter β_2 -Mikroglobulin und Thymidinkinase zu den Zeitpunkten vor der ersten Therapie und vor der Transplantation

Die Verteilung der Studienpopulation hinsichtlich der Cut-off-Werte war bei β_2 -MG ähnlich hinsichtlich der Zeitpunkte vor Therapiebeginn und vor der SZT (Abb. 8). Bei Betrachtung der TK wiesen vor Einleitung der Ersttherapie mehr Patienten einen Wert oberhalb des Cut-off auf, während der mediane Wert jedoch vor der Transplantation höher war (Abb. 9).

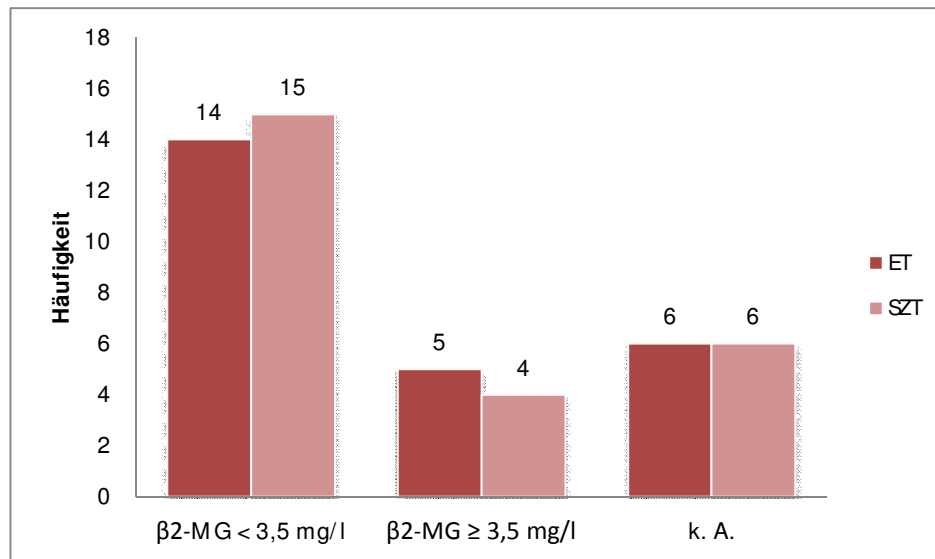


Abb. 8 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des Cut-off-Werts für $\beta_2\text{-MG}$

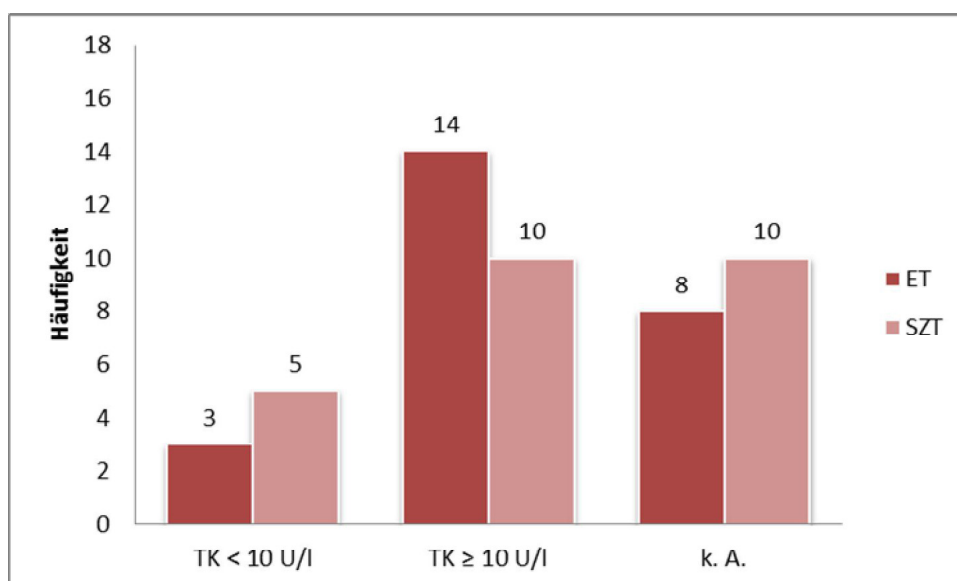


Abb. 9 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des Cut-off-Werts für TK

Zytogenetik

Eine zytogenetische Untersuchung war bei 18 Patienten vor der Transplantation durchgeführt worden (Tab. 23).

Patienten-ID	Zytogenetik	Patienten-ID	Zytogenetik
1	normaler Karyotyp	14	Deletion 17p
2	k. A.	15	Deletion 11q, Deletion 13q
3	Deletion 17p, Trisomie 12	16	Deletion 11q
4	k. A.	17	Deletion 11q
5	k. A.	18	Trisomie 12, Deletion 13q
6	k. A.	19	Deletion 17p, Deletion 13q, Monosomie 8
7	k. A.	20	Deletion 17p
8	k. A.	21	Deletion 17p, Deletion 13q, Deletion 6q
9	normaler Karyotyp	22	Deletion 17p, Tetrasomie 12, Tetrasomie 6
10	Trisomie 12	23	Deletion 17p, Monosomie 6
11	Deletion 13q	24	Deletion 17p, Deletion 13q
12	k. A.	25	Deletion 11q
13	Deletion 17p		

Tab. 23 Zytogenetische Merkmale der Tumorzellen der Studienpatienten

Zur Wertung hinsichtlich der Prognose wurde bei Patienten mit mehreren Chromosomenaberrationen nur der jeweils ungünstigste Parameter – gemäß dem hierarchischen Modell nach Döhner - herangezogen. Somit ergab sich folgende Wertungs-Verteilung: 9 Patienten mit del 17p, 4 Patienten mit del 11q, 2 Patienten mit Trisomie 12, ebenso viele mit normalem Karyotyp sowie 1 Patient mit del 13q (Abb. 10). Folglich erfüllten 72% der evaluierbaren Patienten das Kriterium für eine ungünstige Prognose (del 17p und/oder del 11q) in Bezug auf zytogenetische Merkmale.

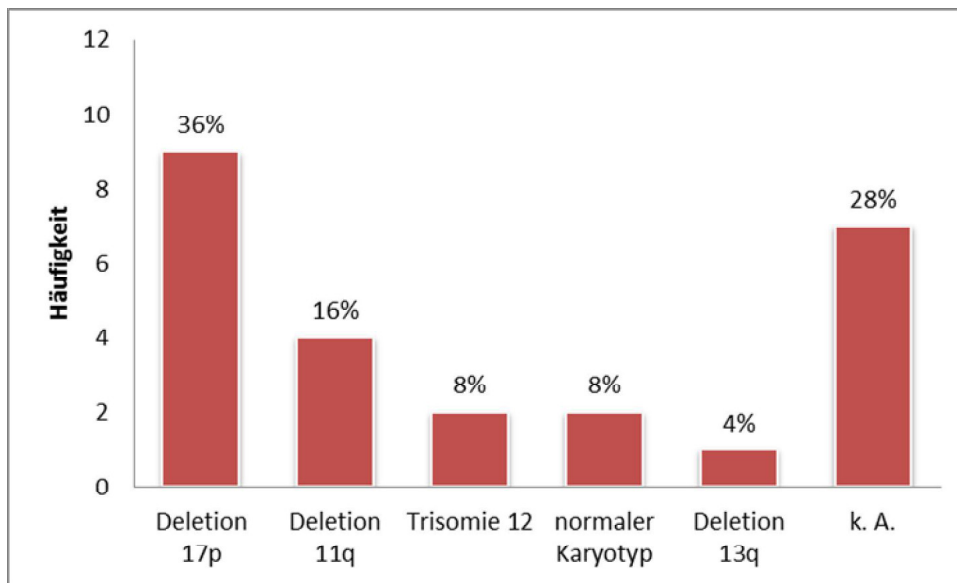


Abb. 10 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des hierarchischen Modells chromosomaler Aberrationen nach Döhner

IGHV-Mutationsstatus

Von 16 Patienten war eine Bestimmung des Mutationsstatus der IGHV-Gene möglich. Dabei zeigte eine deutliche Mehrheit von 94% dieser Patienten den mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziierten unmutierten Status dieses Prognoseparameters. Bei der Bestimmung der Subgruppen konnte in diesem Kollektiv keine Bevorzugung eines oder mehrerer spezifischer IGHV-Gene festgestellt werden.

Ansprechen auf Purin-Analoga

Purin-Analoga-haltige Regime in der CLL-spezifischen Therapie vor der Transplantation fanden bei 19 Patienten Verwendung. Dabei zeigten sich 68% der Patienten refraktär bezüglich dieser Therapiemodalität. Bei 26% der Patienten trat ein Rezidiv auf. Eine bis zur Transplantation anhaltende PR nach Purin-Analoga-haltigem Regime erreichte lediglich 1 Patient.

Ansprechen auf vorangegangene Transplantationen

Bei den beiden Patienten, bei denen im Rahmen der Vortherapie eine autologe Transplantation durchgeführt wurde, ereignete sich das Rezidiv der Grunderkrankung jeweils nach mehr als einem Jahr. Initial war bei beiden ein Ansprechen im

Sinne einer CR erreicht worden. Hingegen erlitt der Patient, der vor der Transplantation, auf die sich die vorliegende Studie bezieht, bereits an einer anderen Institution eine allogene SZT erhielt, ein Rezidiv der CLL sieben Monate nach dem Transplantationszeitpunkt.

Hochrisiko- und Ultrahochrisiko-CLL

Von den 23 Patienten, die hinsichtlich des Vorliegens einer Hoch- bzw. Ultrahochrisiko-Erkrankung evaluiert werden konnten, zeigten 91% diese Besonderheit. Aufgrund lediglich marginaler Unterschiede in der Definition beider Gruppen, waren in unserem Studienkollektiv Hochrisiko- und Ultrahochrisiko-Patienten identisch.

Hämoglobin und Thrombozytenanzahl

Der Hämoglobin-Wert im peripheren Blut vor Beginn der Konditionierungstherapie betrug median 11,7 g/dl, die absolute Thrombozytenzahl lag bei median 115 x 10⁹/l (Tab. 24).

	Median	Minimum	Maximum
Hb vor Transplantation [g/dl]	11,7	7,7	14,7
Thrombozyten vor Transplantation [x 10 ⁹ /l]	115,0	10,0	264,0

Tab. 24 Hämoglobin- und Thrombozytenwerte unmittelbar vor der Transplantation

3.1.1.2 Vortherapien

Mit einer gezielten Therapie der Grunderkrankung wurde im Studienkollektiv median 1 Jahr nach Diagnosestellung begonnen. Bei 28% der Patienten war bereits initial nach Diagnosestellung eine chemotherapeutische Behandlung angezeigt. Die maximale Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und erstmaliger Behandlungsindikation betrug 5 Jahre (Tab. 25).

Das Ausmaß der Vorbehandlung - als ein Anhaltspunkt für die Vorschädigung des Knochenmarks - zeigte im Studienkollektiv eine breite Streuung. Auch ein zeitlicher Einfluss war erkennbar. So wurden bei den Transplantationen vor 2005 median 6, danach median nur mehr 3 Behandlungsregime durchgeführt. Bei zwei Patienten kam im Rahmen der Vortherapie eine autologe SZT zur Anwendung. Ein

Patient war bereits einer allogenen SZT zugeführt worden, so dass die Therapiemodalität, auf die sich diese Studie bezieht, eine allogene Re-Transplantation darstellte.

	Median	Minimum	Maximum
Beginn der ersten CLL-spezifischen Therapie nach ED [Monate]	12,0	0	60
Anzahl Vorthérapien	4,0	1	10

Tab. 25 Beginn und Anzahl der durchgeführten Vorthérapien

76% der Patienten erhielten das Purin-Analogon Fludarabin im Rahmen der Vorbehandlung. Bei 32% der Patienten wurde der CD52-Antikörper Alemtuzumab eingesetzt.

Lediglich eine Person erreichte im Rahmen der Vorthérapie zu keinem Zeitpunkt ein Ansprechen im Sinne einer CR oder PR, was als Induktionsversagen (IF) bezeichnet wurde. Ein anderer Patient entwickelte hingegen zu keinem Zeitpunkt vor der Transplantation ein CLL-Rezidiv. In diesem Fall wurde im Anschluss an ein Purin-Analoga-haltiges Regime (FCR) eine PR erreicht, welche bis zum Beginn der Konditionierung Bestand hatte.

Bei den übrigen Patienten ereignete sich der erste Rückfall median 12,0 Monate nach Diagnosestellung und 8,0 Monate nach der ersten CLL-spezifischen Therapie.

3.1.1.3 Remissionsstatus vor der Transplantation

Der Remissionsstatus unmittelbar vor der Transplantation verteilte sich im Studienkollektiv wie folgt: 36% der Patienten wiesen eine PR auf, 24% eine SD sowie 40% eine PD. Kein Patient erreichte zum Beginn der Konditionierungsbehandlung eine CR (Abb. 11). Somit lag definitionsgemäß bei 9 Patienten eine chemosensitive, bei den übrigen 16 Patienten eine chemorefraktäre Erkrankung vor Beginn der allogenen SZT vor.

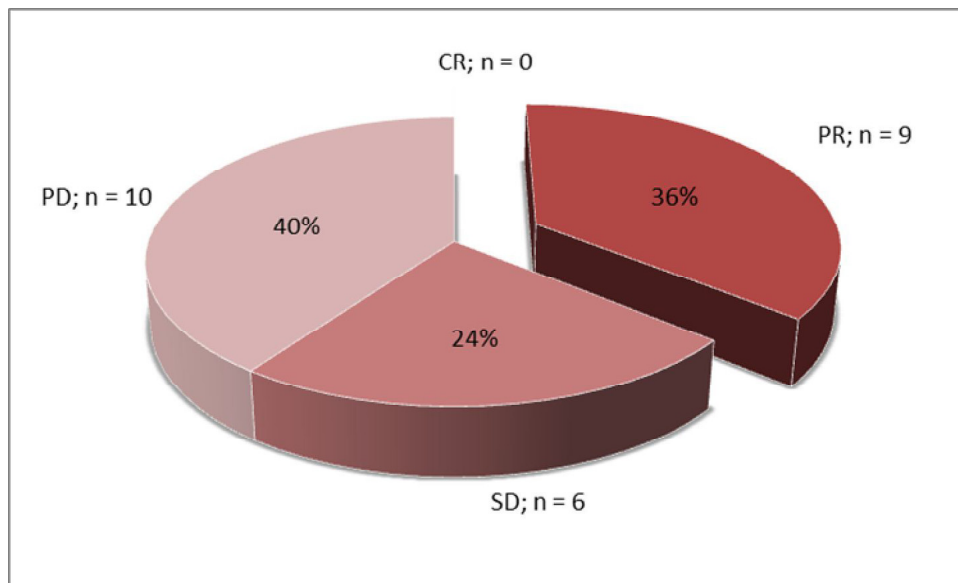


Abb. 11 Remissionsstatus unmittelbar vor der Transplantation

3.1.1.4 Konditionierung

Nach dem klassischen myeloablativen Schema wurden 48% der Studienpatienten konditioniert. Dabei wurde in allen Fällen die Kombination einer fraktionierten Ganzkörperbestrahlung (Gesamtdosis jeweils 12,0 Gray) mit hochdosiertem Cyclophosphamid (60 mg/kg KG, an den Tagen - 4 und - 3) eingesetzt. Die übrigen 52% der Patienten erhielten ein dosisreduziertes Konditionierungsregime (Abb. 12). Dieses enthielt - neben Fludarabin (30 mg/m² Körperoberfläche, jeweils über 4 bzw. 5 Tage) - bei 10 Patienten eine einmalige Ganzkörperbestrahlung mit einer Dosis von 2,0 Gray beziehungsweise 4,0 Gray, während bei 3 Patienten auf eine Bestrahlung verzichtet wurde.

In dieser Studie waren die Patienten, welche myeloablativ (Median: 52 Jahre, Spannweite: 33 – 68 Jahre) und welche dosisreduziert (Median: 51 Jahre, Spannweite: 42 – 65 Jahre) konditioniert wurden, erstaunlicherweise in etwa gleich alt. Auch waren die Komorbiditäten ähnlich verteilt. Beide Gruppen erreichten gemäß CIRS median 6 Punkte, im Charlson Score 0 Punkte und im HCT-CI 3 Punkte. Lediglich im EBMT-Risikoscore kamen konventionell konditionierte (6 Punkte) auf eine höhere Punktzahl gegenüber RIC-transplantierten Patienten (5 Punkte).

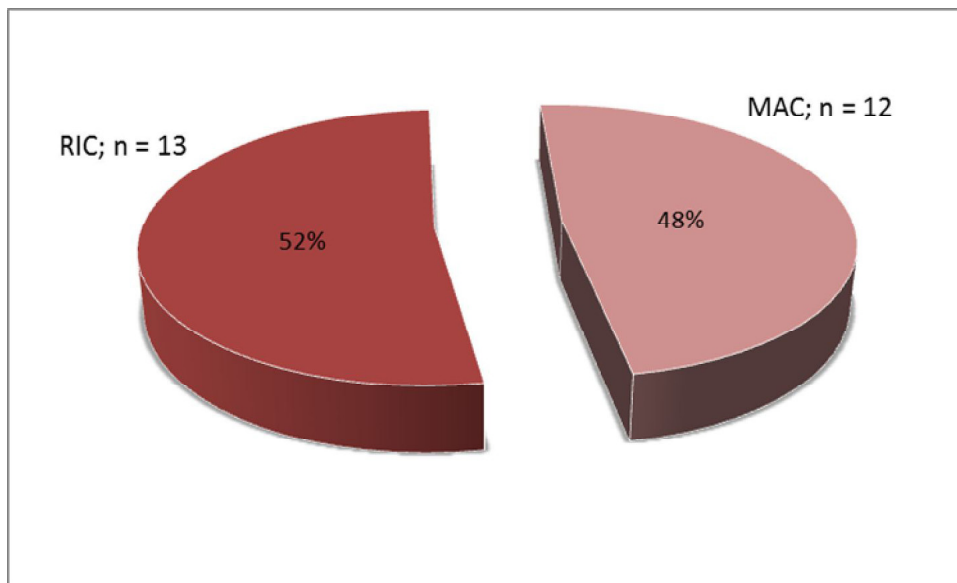


Abb. 12 Verteilung der Studienpopulation bezüglich der verwendeten Konditionierungsregimes

Zur Risikoreduktion bezüglich der Entwicklung einer GvHD wurde als in-vivo T-Zell-Depletion bei 17 Patienten ATG (10 bis 20 mg/kg KG, jeweils über 2 bzw. 3 Tage) und bei 4 Patienten Alemtuzumab (20 mg absolut, jeweils über 5 Tage) in das Konditionierungsschema integriert. Zur Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion bei haploidenter Spendersituation erhielten 2 Personen eine einmalige Übertragung von Spender-buffy-coat am Tag -5 bzw. -4.

3.1.1.5 Transplantation

44% der Patienten erhielten die hämatopoetischen Stammzellen von HLA-identischen Geschwistern. Bei weiteren 44% stammten die übertragenen Zellen von unverwandten Fremdspendern, wobei in 8 Fällen HLA-Kompatibilität vorlag und in 3 Fällen eine Diskrepanz auf einem HLA-Allel (1 x HLA-A, 1 x HLA-DQB1, 1 x HLA-DRB1) bestand (Abb. 13). Aufgrund der geringen Bedeutung einer Einzelabweichung im HLA-DQB1-Locus, wurde dieser Patient gemäß Weisdorf-Klassifikation zur Gruppe der gut-übereinstimmenden HLA-Konstellation gerechnet. Bei 12% der Patienten wurde eine haploidente allogene Transplantation durchgeführt. Als Spender fungierte in diesen Fällen jeweils ein leibliches Kind des Patienten. Insgesamt lag somit bei 80% der Stammzellempfänger eine gute HLA-Identität mit dem Spender vor, während 20% nicht HLA-übereinstimmend transplantiert wurden.

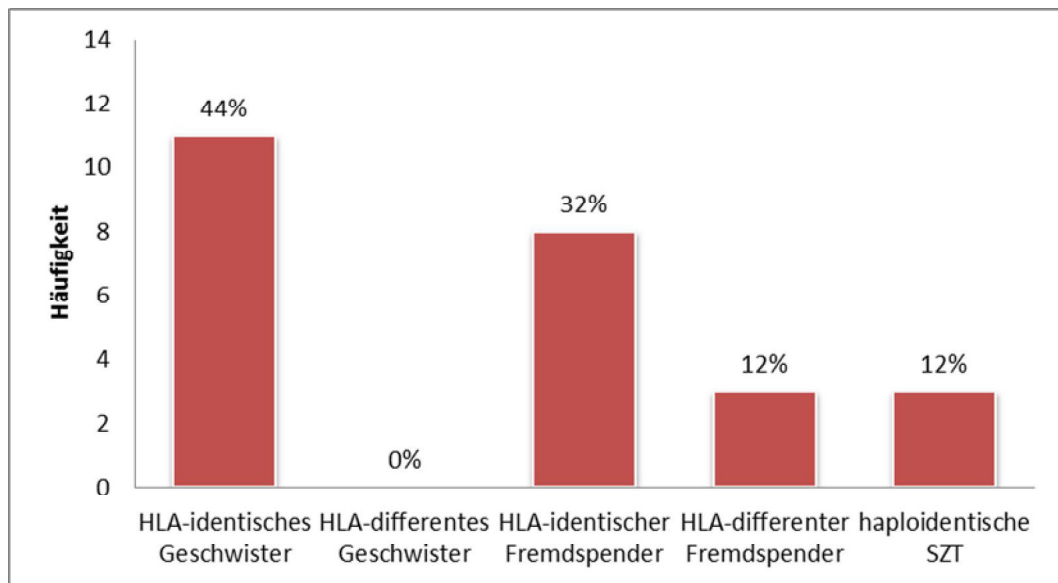


Abb. 13 Spendereigenschaften

Als Stammzellquelle diente dreimal das Spender-Knochenmark. In den übrigen 22 Fällen konnten die hämatopoetischen Stammzellen nach Mobilisierung mittels G-CSF aus dem peripheren Blut des Spenders entnommen werden.

Eine Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger im CMV-Serostatus bestand bei 13 Transplantationen (7 x CMV-negativ, 6 x CMV-positiv). In 12 Fällen war der CMV-Status different (Abb. 14). Einem manifesten Risiko für eine CMV-Infektion waren 72% der Patienten ausgesetzt (Spender und/oder Empfänger seropositiv), wobei dabei nur einmal die Hochrisikokonstellation mit CMV-positivem Spender und CMV-negativem Empfänger in Kauf genommen werden musste.

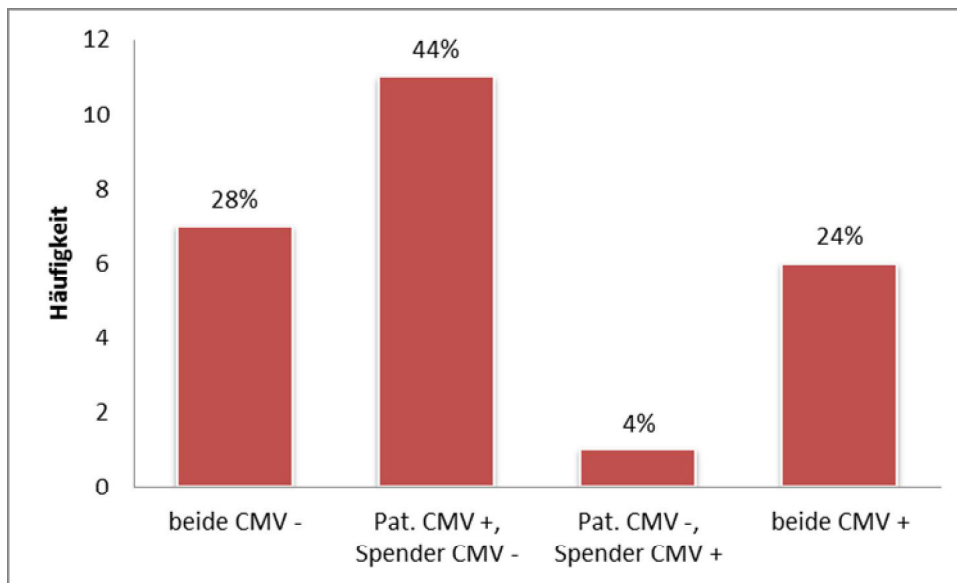


Abb. 14 Spender-Empfänger-Verhältnis bezüglich des CMV-Serostatus

Eine Blutgruppen-Konformität sowohl bezüglich des AB0- als auch des Rhesus-Systems war in 8 Fällen gegeben. In weiteren 3 Fällen stimmten zumindest die Blutgruppen nach dem AB0-System überein. Eine AB0-Majordifferenz bestand bei 9 Spender-Empfänger-Konstellationen, während eine Minordifferenz in 5 Fällen vorlag. Ein bidirektionales AB0-Mismatch lag nicht vor.

Von 21 Patienten war die transfundierte Menge an CD34-positiven Zellen bekannt. Median wurden dabei $7,7 \times 10^6/\text{kg KG}$ Zellen übertragen. Bei den übrigen 4 Patienten wurde als Maß für den Stammzellgehalt die Anzahl der mononukleären Zellen bestimmt. Hier wurden median $3,7 \times 10^8/\text{kg KG}$ Zellen transplantiert (Tab. 26). Lediglich in einem Fall wurde dabei die gemäß internationalen Standards angestrebte Transplantationsdosis unterschritten. Eine T-Zell-Depletion des Transplantats wurde in 3 Fällen vorgenommen, wobei diese jeweils durch CD6-Depletion realisiert wurde. Zweimal lag hierbei eine haploidente Spender-Empfänger-Konstellation vor.

	Median	Minimum	Maximum
transplantierte Zellzahl CD34+ Zellen [$10^6/\text{kg KG}$]	7,7	2,4	25,9
transplantierte Zellzahl mononukleärer Zellen [$10^8/\text{kg KG}$]	3,7	2,6	4,0

Tab. 26 Bei der SZT übertragene Zellzahlen

Die immunsuppressive GvHD-Prophylaxe basierte auf dem Calcineurininhibitor CsA, welcher bei 20% der Patienten mit MTX kombiniert wurde, während 76% die Kombination mit MMF bekamen (Abb. 15). Ein Patient erhielt initial CsA mit MTX. Ab Tag 10 wurde dann MTX durch MMF ersetzt. Bezüglich der beiden eingesetzten Medikamenten-Kombination lässt sich ein eindeutiger zeitlicher Verlauf erkennen. Bis 1999 kamen dabei ausschließlich CsA/MTX, danach konsequent CsA/MMF zur Anwendung. Die damalige Umstellung des Therapieregimes beruhte auf positiven Erfahrungen, die zuvor mit Mycophenolat beinhaltenden Kombinationen im Zusammenhang mit dosisreduzierten Konditionierungsregimen gemacht worden waren.

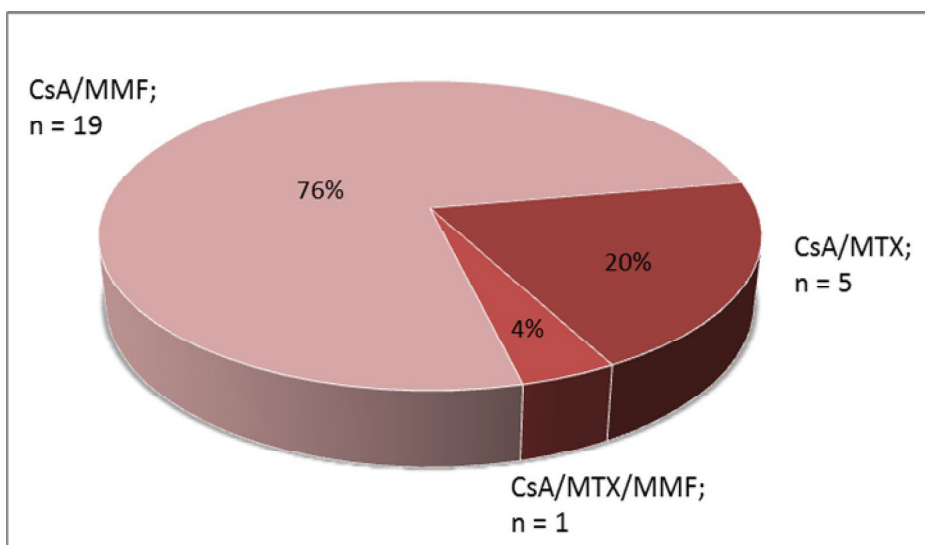


Abb. 15 GvHD-Prophylaxe

3.1.1.6 Komorbiditäten/Risikoabschätzung vor der Transplantation

Cumulative Illness Rating Scale

Median wies das Studienkollektiv einen CIRS-Gesamtscore bezogen auf den Zeitpunkt unmittelbar vor der Transplantation von 6 Punkten auf. Vorerkrankungen waren dabei in median 4 der insgesamt 14 definierten Organsysteme vorhanden (Tab. 27).

	Median	Minimum	Maximum
Morbiditätsindex	6,0	1	10
Kategorien	4,0	1	8

Schweregradindex	1,2	1,0	2,0
------------------	-----	-----	-----

Tab. 27 CIRS-Scores unmittelbar vor der Transplantation

Drei Punkte in einer Kategorie – gleichbedeutend mit einer schweren, chronischen Beeinträchtigung oder einer nicht beherrschbaren chronische Erkrankung – wurden dabei bei 2 Patienten (jeweils einmal) beobachtet. Eine sehr schwere Erkrankung mit sofortiger Therapieindikation und Organversagen – entsprechend 4 Punkten – lag nicht vor.

60% des Studienkollektivs befanden sich in der Gruppe der körperlich fitten Patienten (CIRS-Gesamtscore ≤ 6), während 40% als ausgeprägt komorbide eingestuft wurden (Abb. 16).

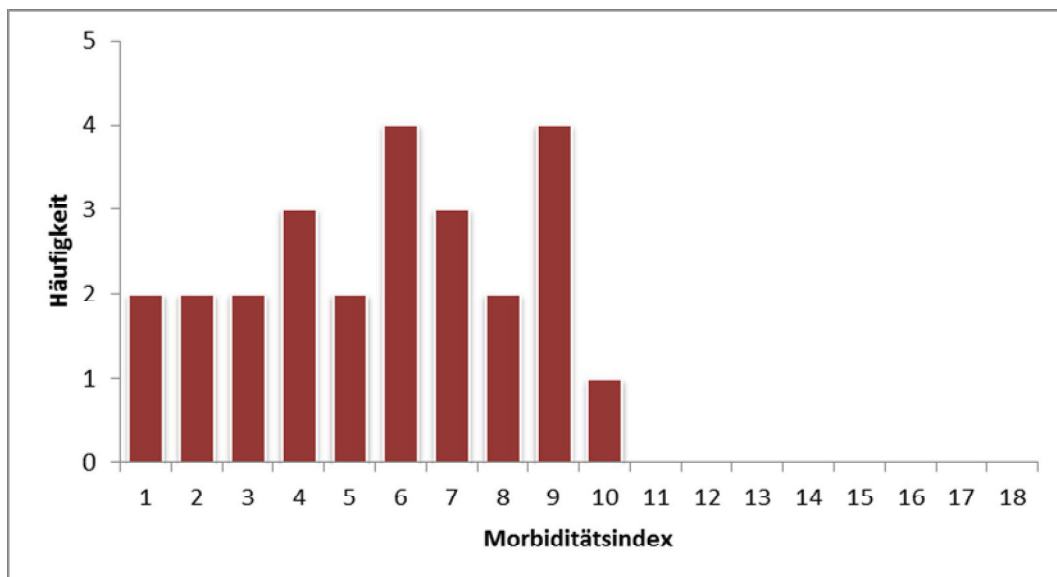


Abb. 16 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des CIRS-Summscores unmittelbar vor der Transplantation

Am häufigsten bestanden Komorbiditäten im respiratorischen System (68%). Die schwerwiegendsten Vorerkrankungen lagen mit durchschnittlich 1,7 Punkten dagegen im hämatopoetischen System vor.

Charlson Comorbidity Index

Die Mehrzahl von 76% der Patienten wiesen vor der Transplantation keine CCI-relevanten Vorerkrankungen auf und hatten somit einen Gesamtscore von 0 Punk-

ten. Die übrigen 24% der Patienten erzielten in jeweils einer Kategorie 1 Punkt. Höhere Einzelscores sowie Wertungspunkte in mehreren Kategorien kamen nicht vor (Abb. 17).

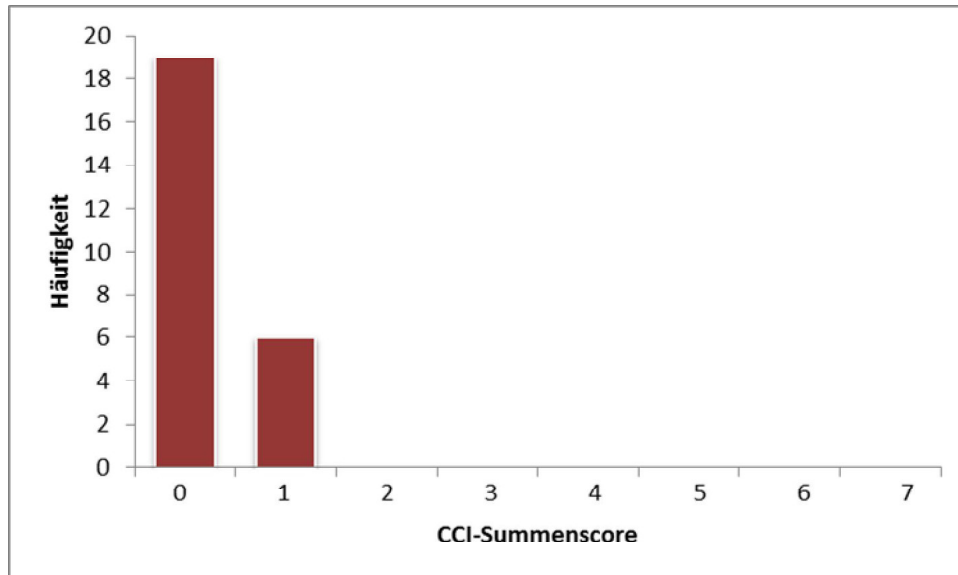


Abb. 17 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des CCI-Summscores unmittelbar vor der Transplantation

Unter Berücksichtigung der optionalen Altersadaptation ergab sich folgende Punktverteilung (Abb. 18).

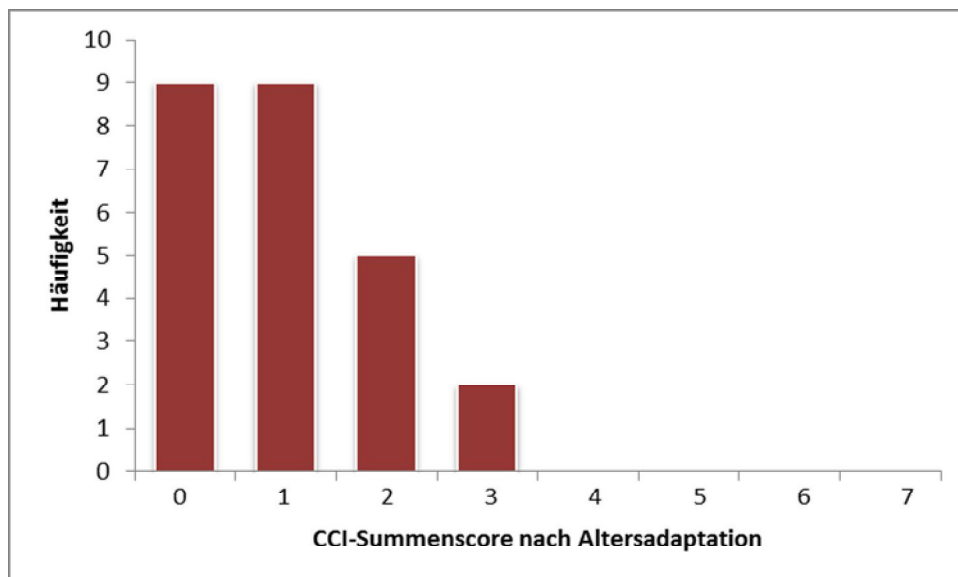


Abb. 18 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des CCI-Summscores nach Altersadaptation unmittelbar vor der Transplantation

Im Hinblick auf die Subgruppen waren chronische Lungenerkrankungen bezüglich der Häufigkeit führend (n = 2).

Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index

20% der Studienpatienten hatten keine Vorerkrankung im Sinne des HCT-CI und wurden somit der „low risk“-Gruppe zugeordnet. Die „intermediate risk“-Gruppe bildeten 24% der Patienten, die „high risk“-Gruppe (≥ 3 Punkte) die übrigen 56% (Tab. 28).

	Median	Minimum	Maximum
Gesamtscore	3,0	0	6

Tab. 28 HCT-CI-Summenscore

Die Verteilung der Gesamtpunktzahl innerhalb der Studienpopulation gestaltete sich wie folgt (Abb. 19):

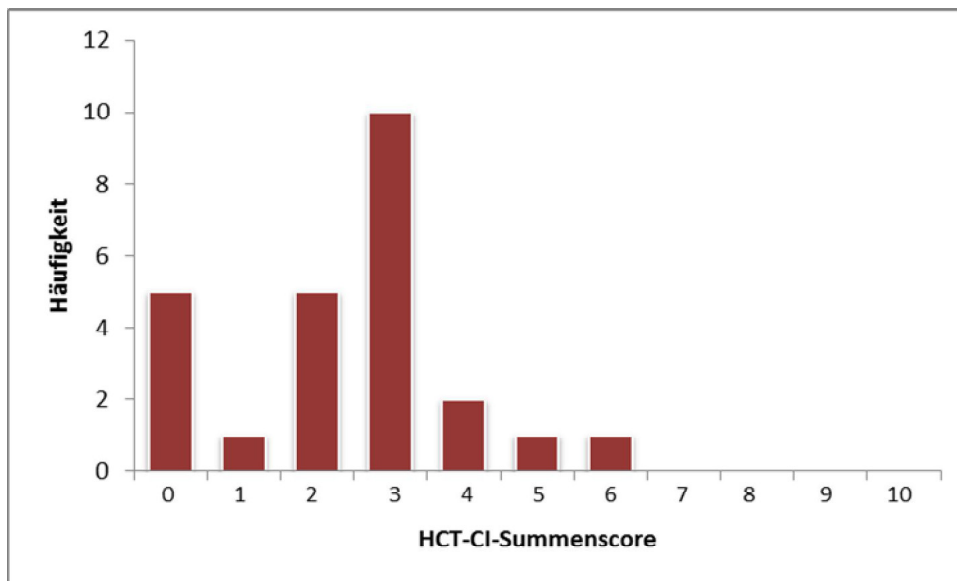


Abb. 19 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des HCT-CI-Summscores unmittelbar vor der Transplantation

Hinsichtlich der einzelnen Kategorien waren wiederum Vorerkrankungen im respiratorischen System überwiegend, insbesondere mittelgradige Lungenerkrankungen, die bei 13 Patienten vorlagen.

EBMT-Risikoscore

Für alle Patienten unserer Studie lag der Summenscore zwischen 4 und 7 Punkten (Tab. 29).

	Median	Minimum	Maximum
EBMT-Summenscore	6,0	4	7

Tab. 29 EBMT-Summenscore

Ein Gesamtpunktwert zwischen 0 und 3 wurde von keinem der Studienpatienten erreicht (Abb. 20). Dies erklärt sich unter anderem dadurch, dass alle 25 Patienten mehr als 12 Monate nach Diagnosestellung transplantiert wurden und nur 2 Patienten bei der Transplantation unter 40 Jahre alt waren.

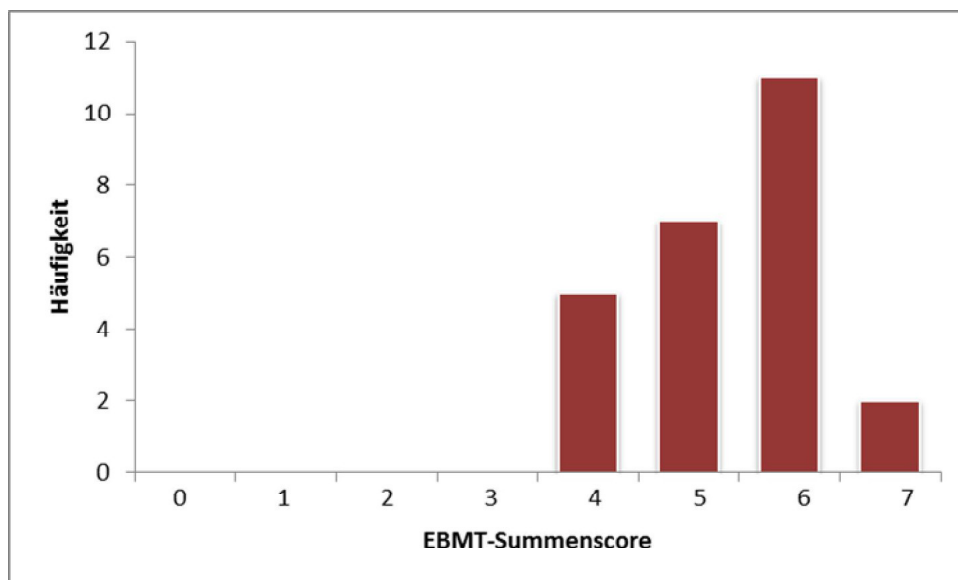


Abb. 20 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des EBMT-Summscores unmittelbar vor der Transplantation

3.1.2 Nachbeobachtung

3.1.2.1 Engraftment und Ansprechen auf die Transplantation

Zwei Patienten konnten aufgrund des Todes vor Tag 30 nicht mehr hinsichtlich des Ansprechens beurteilt werden. Hiervon starb ein Patient 13 Tage nach der Transplantation vom HLA-identischen Geschwister an akutem Herz-

Kreislaufversagen infolge einer schweren fibrinös-nekrotischen Pneumonie, der andere an Tag 17 aufgrund eines septischen Schocks bei systemischer Aspergillus-Infektion. Von den übrigen Patienten erreichten alle ein komplettes hämatologisches Engraftment. Ein primäres Transplantatversagen wurde nicht beobachtet. Sekundäre Transplantatversagen ereigneten sich hingegen bei zwei Patienten. Dabei kam es bei einem Patienten, welcher myeloablativ konditioniert wurde und Stammzellen vom HLA-identischen Fremdspender erhielt, 2 Monate nach der Transplantation zu einem Abfall der Neutrophilen unter $0,5 \times 10^9/l$. Ein Absetzen der potentiell knochenmarktoxischen Medikamente führte in diesem Fall schnell zur Erholung der Blutzellbildung. Beim zweiten Patienten manifestierte sich das Transplantatversagen nach 3 Monaten. In diesem Fall war nach dosisreduzierter Konditionierung vom HLA-differenten Fremdspender transplantiert wurden. Therapeutisch erfolgte eine erneute allogene SZT vom selben Spender, welche zu einem kompletten hämatologischen Engraftment führte. Der Patient starb jedoch bereits 2 Monate später an einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML).

Die Zeitdauer der Agranulozytose bis zum Erreichen einer stabilen Neutrophilenzahl von über 500/ μl betrug für das Gesamtkollektiv im Median 18,5 Tage. Bis zum Take der Thrombozyten vergingen im Median hingegen nur 13 Tage. Bei einem Patienten, welcher mit einem dosisreduzierten Regime konditioniert wurde, unterschritt die Thrombozytenzahl zu keinem Zeitpunkt $20 \times 10^9/l$. Die Zeitdauer bis zum Erreichen des Take war dabei für Patienten, welche konventionell konditioniert wurden im Vergleich zur RIC-Patienten nicht unterschiedlich (Tab. 30). Bei Verwendung von peripheren Blutstammzellen dauerte es median 18 Tage bis zum Neutrophilen- und 13 Tage bis zum Thrombozytentake, während bei Stammzellen aus Spender-Knochenmark 20 bzw. 15 Tage vergingen. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

	Median	Minimum	Maximum
Granulozyten-Take [Tage]	18,5	11	26
RIC	18,0	11	26
MAC	19,0	12	26
Thrombozyten-Take [Tage]	13,0	9	22
RIC	13,0	9	22
MAC	14,0	10	18

Tab. 30 Granulozyten- und Thrombozyten-Take

Neben den 2 Transplantatempfängern, welche die initialen 30 Tage nicht überlebten, starb eine weitere Person innerhalb der ersten 3 Monate (Tag 70). Die Todesursache war hierbei nach haploidenter Transplantation aus dem Knochenmark des

Sohnes und 6 Tage später erfolgter zusätzlicher Gabe CD6-depletierter Stammzellen ein fulminantes toxisches Lungenödem. Die übrigen 22 Patienten konnten bezüglich ihres Remissionsstatus nach Transplantation beurteilt werden. Dabei zeigten alle Patienten im Rahmen der ersten Knochenmarkbiopsie zumindest eine PR. Eine Mehrzahl von 77% der Patienten erreichte sogar eine CR. Spendereigenschaften (Verwandtschaftsverhältnis zum Empfänger, HLA-Kompatibilität) zeigten keinen Einfluss auf das Erreichen einer CR gegenüber einer PR.

3.1.2.2 Gesamtüberleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit des gesamten Studienkollektivs betrug 37,7 Monate oder 3,1 Jahre (0,4 bis 123,5 Monate) hinsichtlich des Transplantationszeitpunkts bzw. 150,9 Monate oder 12,6 Jahre (28,4 bis 204,8 Monate) hinsichtlich der Diagnosestellung der Grunderkrankung.

Die Überlebenskurve des Gesamtkollektivs zeigt Abb. 21. Die Einjahresüberlebensrate betrug 62%. Nach zwei bzw. fünf Jahren lebten noch 41% bzw. 16% der Patienten.

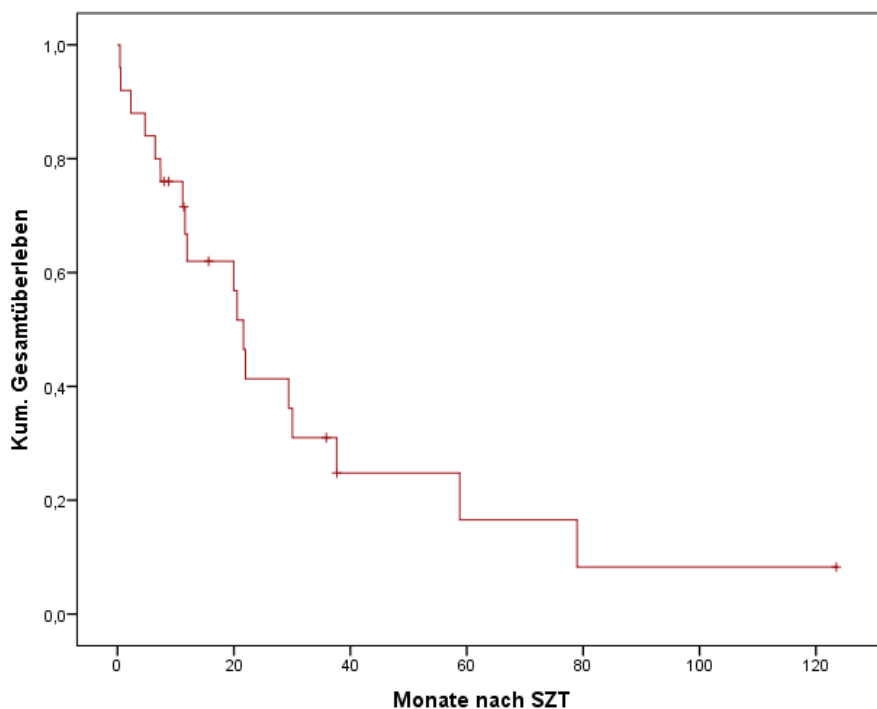


Abb. 21 Gesamtüberlebenskurve aller Studienteilnehmer

Am Ende der Beobachtungszeit waren noch 7 Patienten am Leben mit einer medianen Follow-Up-Zeit von 15,7 Monaten oder 1,3 Jahre (8,0 bis 123,5 Monate). Diese befanden sich zum Studienende ausnahmslos in stabiler CR. Der hierbei am längsten nachbeobachtete Patient lebt seit nunmehr 10,3 Jahren rezidivfrei.

3.1.2.3 Progression der Grunderkrankung und Rezidive

Von den 22 Patienten, deren Remissionsstatus nach der Transplantation erhoben werden konnte, erlitten 5 ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung. Diese hatten dabei ohne Ausnahme initial auf die Stammzellübertragung angesprochen, wobei zwei Personen eine CR und drei Personen eine PR als bestes Ergebnis erreichten. Das Rezidiv wurde median 21,7 Monaten nach der Transplantation diagnostiziert. Refraktärität bezüglich der SZT, definiert durch Nicht-Erreichen einer Remission oder Progression der Erkrankung innerhalb von 6 Monaten, kam in unserer Untersuchung nicht vor.

Die Rezidivbehandlung nach allogener SZT beinhaltete unterschiedliche Therapiemodalitäten (Tab. 31).

Patienten-ID	Rezidivbehandlung
2	IFN- α , CHOP, ICE, Radiatio mediastinal, Dexa
3	IFN- α , CY, B, DLI, CAM/CLB, allogene Re-SZT, Bi20/DLI, R
13	CHOP, Bi20/DLI, allogene Re-SZT
14	R-CHOP, GEMOX, Bi20/DLI, Dexa
19	R, Radiatio zervikal

Tab. 31 Rezidivtherapie

Drei Patienten erhielten im Rahmen der Rezidivtherapie Donorlymphozyten-Infusionen. Dabei wurden in der Regel drei, bei einem Patienten hingegen vier Fraktionen verabreicht. Zwei dieser Patienten zeigten kein Ansprechen auf diese Therapieoption. Auch die Induktion einer klinisch relevanten GvHD konnte hierbei nicht registriert werden. Der andere Patient sprach zwar kurzfristig an, jedoch kam es bereits kurze Zeit später zu einer erneuten CLL-Progression. Ein GvHD wurde auch bei diesem Patienten nicht ausgelöst. Eine daraufhin durchgeführte, erneute allogene Transplantation, diesmal jedoch – im Gegensatz zur ersten

Transplantation - mit Spenderzellen des haploidenten Sohns, brachte ein etwas verzögertes Ansprechen mit dann jedoch konsekutiv abnehmender Anzahl an Lymphomzellen.

Alle Rezidivpatienten starben innerhalb der Nachbeobachtungszeit bei einer medianen Überlebenszeit von 9,7 Monaten oder 0,8 Jahren (2,4 – 19,5 Monate) nach Rezidiv-Diagnosestellung. Die Todesursache war bei 4 dieser Patienten das Fortschreiten der malignen Grunderkrankung. Ein Patient hingegen erlag den Folgen einer Sepsis bei gut kontrollierter CLL (PR zum Todeszeitpunkt).

Die Ein-, Zwei- bzw. Fünf-Jahresrate für das progressionsfreie Überleben lag bei 58%, 42% bzw. 18%. Die Rezidivrate nach ein und zwei Jahren betrug 12% bzw. 20%, die approximierte Fünf-Jahres-Rezidivrate errechnete sich ebenso wie die 10-Jahresrezidivrate zu 54% (Abb. 22).

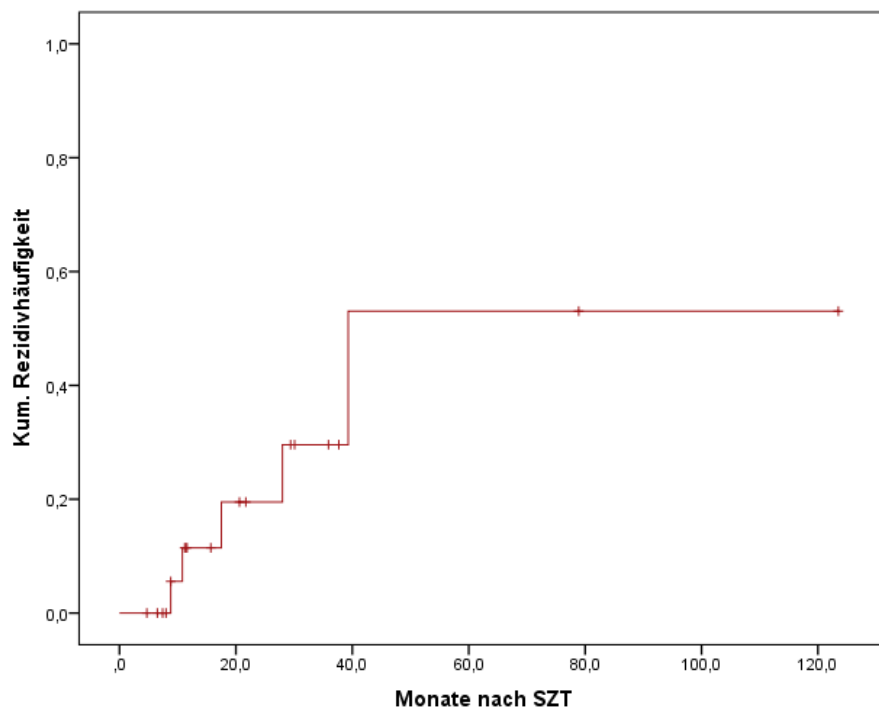


Abb. 22 Rezidivhäufigkeit des Studienkollektivs

3.1.2.4 Todesursachen und rezidivfreie Mortalität

Während der Nachbeobachtungszeit starben 18 Patienten. Davon erlagen 5 Personen einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung oder daraus resultierenden Komplikationen nach median 22,0 Monaten oder 1,8 Jahren (12,0 – 58,8 Monate). Die übrigen 13 Personen starben ohne Anzeichen eines CLL-Rezidivs an therapiebeding-

ten Komplikationen nach median 11,2 Monaten oder 0,9 Jahren (0,4 – 78,9 Monate).

Unter den Ursachen für NRM führten Infektionen mit 61%. Auf schwerwiegende Verläufe einer GvHD entfielen 23%. Die übrigen zwei Patienten verstarben an den Folgen eines Sekundär malignoms bzw. an einem fulminanten toxischen Lungenödem mit nachfolgendem Rechtsherzversagen (Abb. 23). Auf die frühe Posttransplantationsphase (bis Tag 100) entfielen insgesamt 3 Todesfälle.

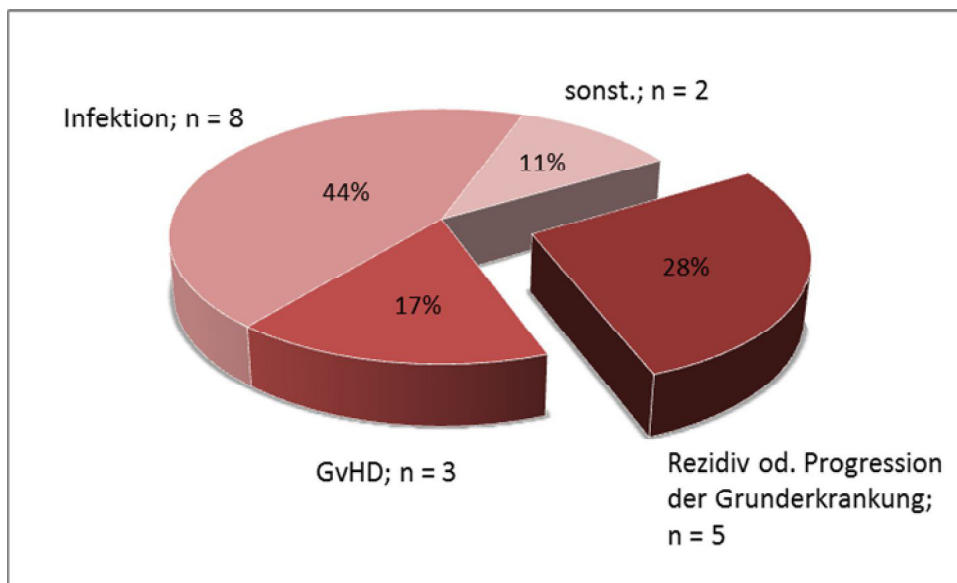


Abb. 23 Todesursachen

Der Wert für die kumulative Inzidenz der NRM nach ein, zwei und fünf Jahren betrug 25%, 40% bzw. 57% (Abb. 24). Die NRM nach 100 Tagen errechnete sich zu 5%. Die kumulative Gesamt-NRM war 79%.

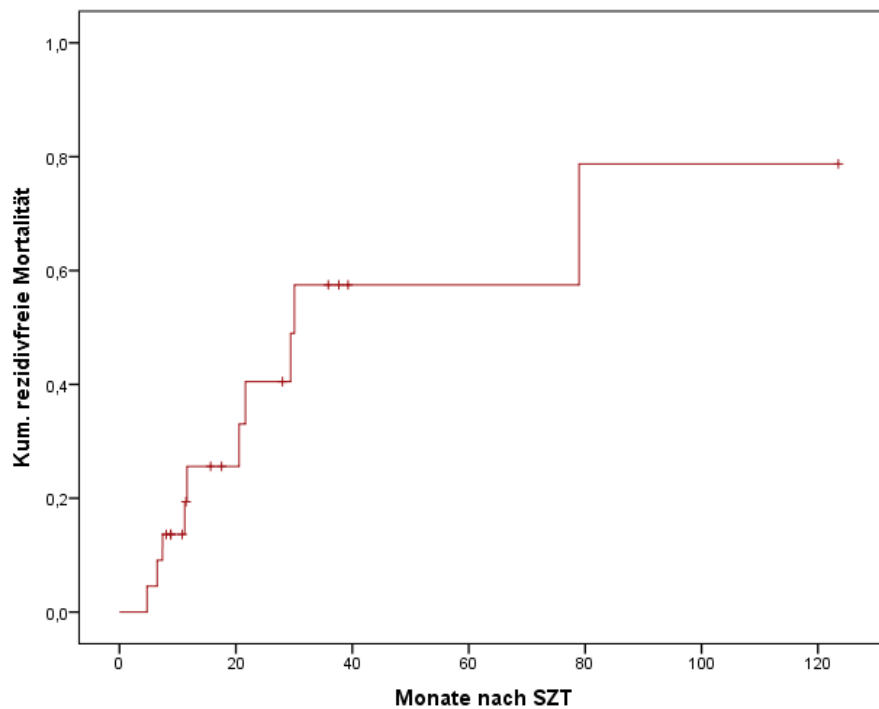


Abb. 24 Kumulative NRM des Studienkollektivs

3.1.2.5 Komorbiditäten/Komplikationen nach der Transplantation

Akuttoxizität

Bearman und Mitarbeiter bildeten 1988 vier Summenscore-Gruppen, die sich hinsichtlich des OS unterschieden [225]. In unserem Studienkollektiv konnten 76% der Patienten der Gruppe mit der niedrigsten Gesamtoxizität (0-4 Punkte) zugeordnet werden, während 20% 5-8 Punkte, nur 4% 9-12 Punkte und kein Patient mehr als 13 Punkte erzielte (Abb. 25). Nach einer modifizierten Klassifikation [226] mit Einteilung in lediglich 2 Gruppen entfielen 84% der Patienten auf den Teil mit mild ausgeprägter transplantationsassoziierte Toxizität (0-6 Punkte).

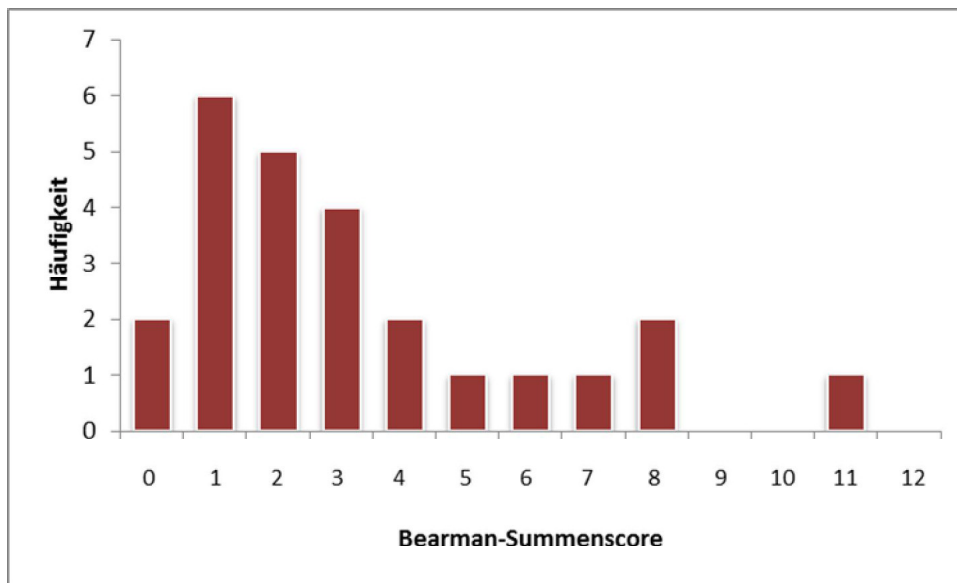


Abb. 25 Verteilung der Studienpopulation bezüglich der Akuttoxizität gemäß Bearman-Score

Hinsichtlich des Summscore ergab sich eine Spannweite zwischen 0 und 11 Punkten bei einem Median von 2 Punkten (Tab. 32). Zwei Patienten verstarben innerhalb der ersten 28 Tage nach Transplantation. Da der Tod dieser beiden Patienten auf infektiösen Ursachen gründete, wurde in der Beurteilung keine Grad-IV Toxizität vergeben. Eine Akuttoxizität vom Schweregrad III entwickelten hingegen 12% der Patienten.

	Median	Minimum	Maximum
Gesamtscore	2,0	0	11
maximaler Einzelscore	1,0	0	3

Tab. 32 Bearman-Score

Die häufigsten Akutkomplikationen waren Stomatitiden, während die schwerwiegendsten Reaktionen im hepatischen System beobachtet wurden.

Kumulative Frühtoxizitäten von 5 oder mehr Punkten wurden bei Patienten mit chemorefrakten Erkrankungsstatus vor der Transplantation häufiger gesehen ($p = 0,06$). Auch bei Verwendung von Knochenmark-Stammzellen und bei myeloablativer Konditionierung wurden höhere Summscores erzielt ($p = 0,06$ bzw. $p = 0,08$). Der Unterschied blieb jedoch unter dem Signifikanzniveau. Dagegen entwickelten Patienten mit bedeutender Komorbidität – entsprechend einem höheren HCT-CI-Score - signifikant häufiger Grad-III/IV Toxizitäten ($p = 0,05$). Letztere traten auch bei Patienten mit prätransplantären Thrombozytenwerten $< 100 \times 10^9/l$

($p = 0,05$) und nicht-signifikant bei intensiv vorththerapierten Patienten ($p = 0,07$) vermehrt auf.

Spezifische Frühkomplikationen

Eine Entzündung der Mundschleimhaut als Folge der Konditionierungsbehandlung entwickelten 76% der Patienten. Die Schweregradverteilung nach WHO-Klassifikation zeigt Abb. 26. Eine Grad-IV-Mukositis, die eine vollständige enterale oder parenterale Ernährung notwendig machte, trat lediglich in 8% der Fälle auf.

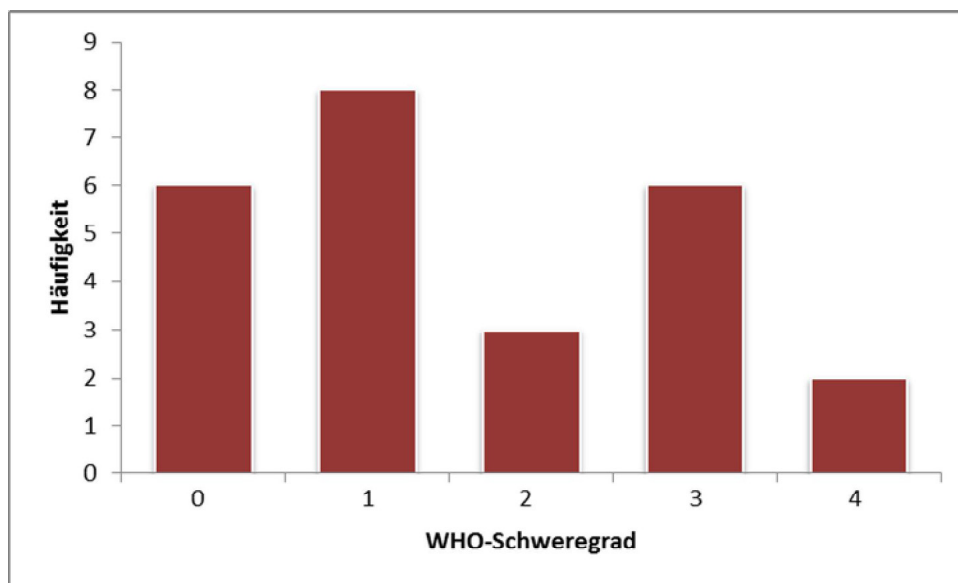


Abb. 26 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des WHO-Schweregrads oraler Mukosiden

Während bei den Patienten, bei denen eine myeloablative Konditionierung durchgeführt wurde in 92% der Fälle eine Schädigung der Mundschleimhaut beobachtet wurde, lag der Anteil nach der dosisreduzierten Variante lediglich bei 61%. Darüber hinaus traten Grad-III- und -IV-Toxizitäten mit Ausnahme eines Patienten ausschließlich nach myeloablativen Regimen auf (Abb. 27). Die Unterschiede im Schweregrad waren statistisch signifikant ($p = 0,01$). Auch die Stammzellquelle beeinflusste die Stomatitis. So entwickelten Empfänger von Stammzellen aus dem Knochenmark stärker ausgeprägte Verlaufsformen als bei Verwendung von peripheren Blutstammzellen ($p = 0,02$).

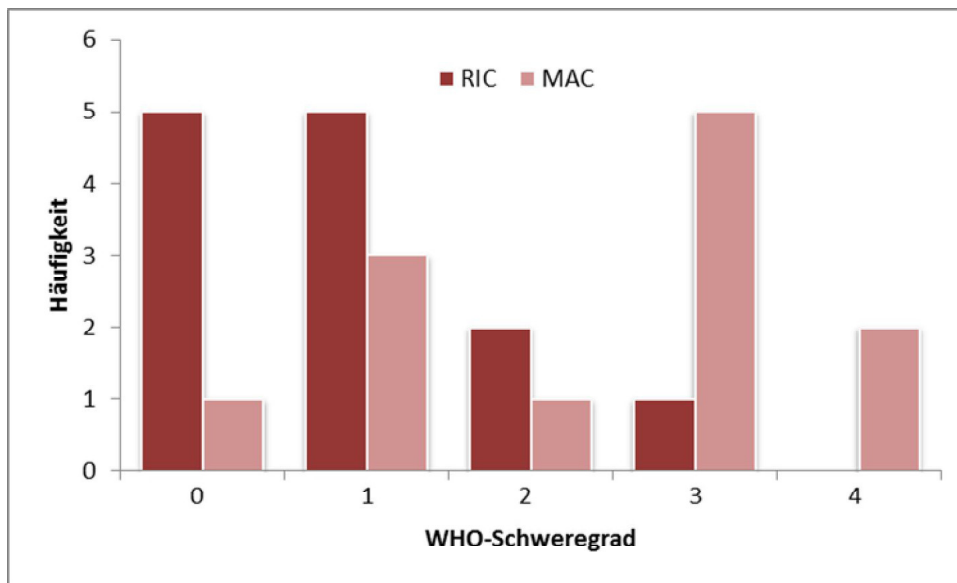


Abb. 27 Schweregradverteilung oraler Mukositiden nach konventioneller und dosisreduzierter Konditionierung

Eine VOD wurde lediglich in einem Fall beobachtet. Dieser Patient war im Rahmen der myeloablativen Konditionierung mit einer Ganzkörperbestrahlung (12 Gray) vorbehandelt worden. Der Patient starb bereits nach 13 Tagen an den Folgen einer fibrinösen Bronchopneumonie. Wenig Tage vor dem Tod zeigte sich laborchemisch eine zunehmende hepatische Insuffizienz, welche in der nachfolgenden Obduktion dem thrombotischen Verschluss sinusoidaler Venen zugeschrieben wurde.

In 12% der Fälle trat eine hämorrhagische Blasenentzündung auf. Dabei handelte es sich ausnahmslos um die „late-onset“-Form der HC, welche sich zwischen dem zweiten und vierten Monat nach der Transplantation erstmals manifestierte. In den Urinuntersuchungen konnten jeweils humane Papillomaviren vom Typ BK oder JC nachgewiesen werden. Bei allen, erkrankten Patienten lag vor der SZT ein chemorefraktärer Remissionsstatus vor und die Stammzellübertragung erfolgte stets vom unverwandten Fremdspender. In der Mehrzahl der Fälle war myeloablativ konditioniert worden und die Patienten entwickelten ein klinisch schwergradige akute sowie eine ausgeprägte chronische GvHD.

Thrombotische Mikroangiopathien wurden bei zwei Transplantierten beobachtet. Während bei einem Patienten die Gabe von gefrorenem Frischplasma (FFP) und die Durchführung von Plasmapheresen zu einer schnellen Remission führten, blieb im anderen Fall die Komplikation trotz der Verabreichung von Rituximab therapierefraktär.

Zytomegalievirus-Komplikationen

Von den 18 Transplantationen, die unter einer Risiko-Konstellation für eine CMV-Reaktivierung durchgeführt wurden, kam es in 56% der Fälle zur Infektion mit Zytomegalieviren. Eine CMV-Erkrankung wurde dabei aufgrund des konsequenten präemptiven Managements nur in zwei Fällen (11%) beobachtet. Ein Patient entwickelte hierbei 2 Monate nach der Transplantation eine CMV-Kolitis. Im anderen Fall erkrankte der Transplantierte 8 Monate nach der Stammzellübertragung an einer atypischen CMV-Pneumonie. Beide Patienten starben jedoch erst deutlich später aufgrund anderweitiger Ursachen.

Graft versus Host Disease

Eine GvHD entwickelten 92% aller Studienteilnehmer. Bei all diesen Patienten trat zumindest eine akute GvHD auf. Die chronische Form der GvHD ohne vorangegangene akute GvHD kam im Studienkollektiv folglich nicht vor.

Akute Graft versus Host Disease

Die Schweregrad-Verteilungen der Patienten gemäß modifizierter Glucksberg-Skala sowie IBMTR-Klassifikation zeigt Abb. 28. Eine klinisch relevante, akute GvHD (Schweregrade 2 – 4) entwickelten 60% der Patienten. Bei 48% lag eine schwergradige Ausprägung vor (Schweregrade 3 – 4).

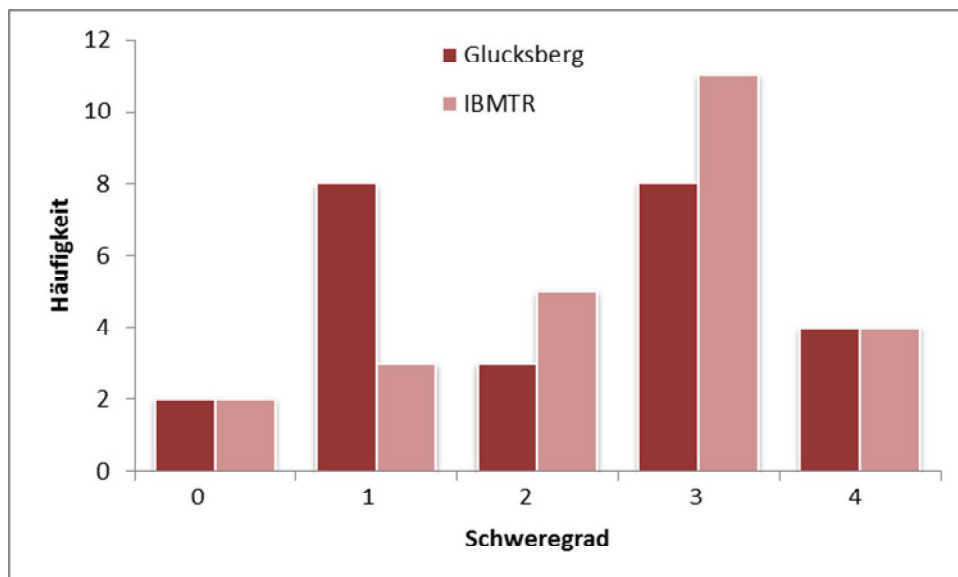


Abb. 28 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des Schweregrade der akuten GvHD (eingeteilt nach Glucksberg-Skala und nach IBMTR-Klassifikation)

Ferner wurde die Manifestation der Erkrankung in den drei klassischen Organsysteme (kutan, hepatisch, intestinal) untersucht (Tab. 33). Die relativen Häufigkeiten beziehen sich dabei auf diejenigen Patienten, die ein akute GvHD entwickelten.

	relative Häufigkeit	Median des Schweregrads
Haut	95,7%	2,5
Leber	21,7%	4,0
Darm	39,1%	3,0

Tab. 33 Im Rahmen der akuten GvHD beteiligte Organe

Die akute GvHD wurde median 21 Tage (7 – 83 Tage) nach Transplantation manifest. Die Latenz zwischen hämatopoetischer Rekonstruktion - definiert durch den Neutrophilen-Take - und dem Einsetzen der akuten GvHD betrug median lediglich 1 Tag, mit einer jedoch erheblichen Spannweite von 10 Tage vor bis 61 Tage nach GvHD-Beginn.

Unter RIC wurde häufiger klinisch relevante Reaktionen (Grad II-IV) sowie auch stärker ausgeprägte Formen beobachtet. Diese Unterschiede war verglichen mit dem myeloablativen Schema signifikant ($p = 0,05$ bzw. $p = 0,03$). Schwere Verlaufsformen (Grad III und IV) traten zudem öfter bei Patienten ohne Vorliegen einer Deletion 17p oder 11q auf ($p = 0,05$ bzw. $p = 0,05$). Ferner entwickelten auch gering komorbide Patienten, gemessen anhand des CIRS-Summscores und solche mit Vorerkrankungen beschränkt auf wenige Organsysteme, stärker ausgeprägte GvH-Reaktionen ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,04$). Diese zeigten sich zudem auch bei Patienten, die mit ihren Spender im CMV-Status übereinstimmten ($p = 0,05$), sowie bei Fehlen einer CMV-Risikokonstellation (Empfänger und Spender seronegativ, $p = 0,03$). Keinen Einfluss auf den Schweregrad der akuten GvHD hatten hingegen HLA- und Verwandtschaftsverhältnisse zwischen Patient und Spender sowie die Form der GvHD-Prophylaxe.

Chronische Graft versus Host Disease

Hinsichtlich des Auftretens einer chronischen GvHD konnten 22 Patienten evaluiert werden. Die übrigen 3 Patienten gingen aufgrund des Todes vor Tag 100 nicht in die Auswertungen ein. Eine Mehrheit von 64% der Patienten entwickelte die chronische Verlaufsform der GvHD.

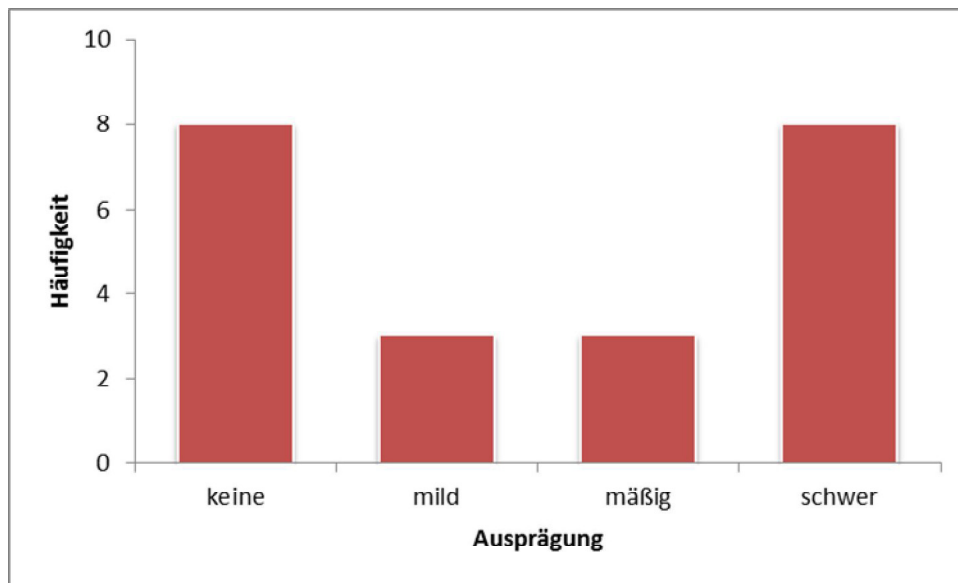


Abb. 29 Verteilung der Studienpopulation bezüglich der Ausprägung der chronischen GvHD (eingeteilt nach NIH-Klassifikation)

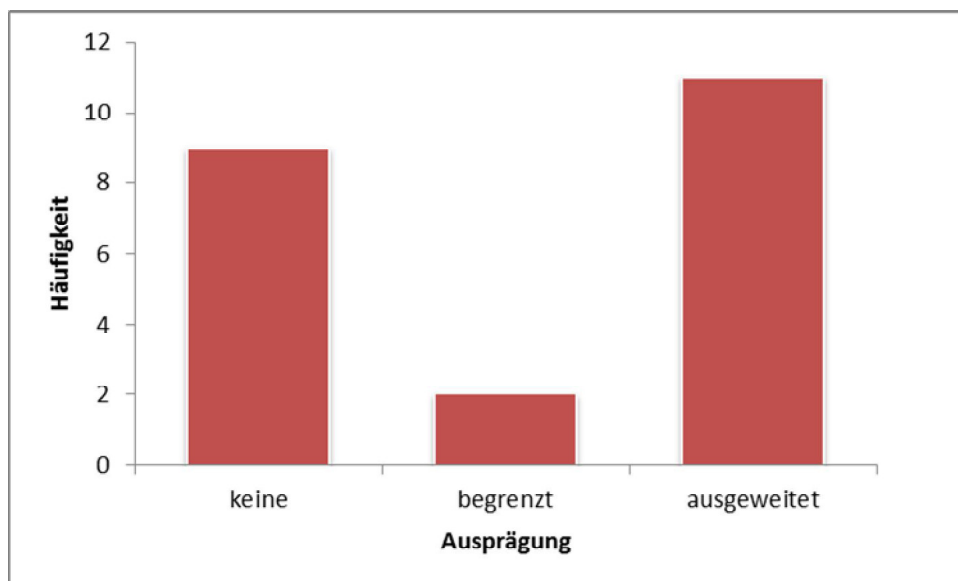


Abb. 30 Verteilung der Studienpopulation bezüglich der Ausprägung der chronischen GvHD (eingeteilt nach Shulman-Klassifikation)

Nach NIH-Klassifikation verlief die Erkrankung in je 21% der Fälle mild bzw. mäßiggradig. Bei einer Mehrheit von 57% der Patienten war die chronische GvHD hingegen schwergradig ausgeprägt (Abb. 29). Dieser Trend bestätigte sich ebenfalls in der Einteilung nach Shulman, wo nur 15% der Patienten dem be-

grenzten Stadium zugeordnet wurden, 85% jedoch eine ausgedehnte Erkrankung zeigten (Abb. 30). Dabei präsentierten sich die Augen als die am häufigsten betroffene Lokalisation der chronischen GvHD (93%), gefolgt von Haut (86%) und Mundhöhle (64%).

Das Vorkommen der chronischen GvHD war bei jüngeren Patienten – sowohl hinsichtlich der Diagnosestellung als auch bezüglich der Transplantation – häufiger ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,02$). Ebenfalls vermehrt trat sie bei Patienten mit niedrigen $\beta 2$ -MG-Spiegeln und bei geringer Komorbidität gemäß CIRS-Score auf. Schwere Formen der chronischen GvHD (nach NIH-Klassifikation) waren bei Patienten mit niedrigem CIRS-Score, bei Fehlen der Deletionen 17p und 11q, bei männlichem Patientengeschlecht sowie bei RIC-Patienten häufiger zu beobachten. Bei Betrachtung der ausgeprägten Formen nach der Shulman-Einteilung hatten lediglich der CIRS-Score und die zytogenetischen Merkmale einen signifikanten Einfluss.

Sekundärmalignome

Zwei Patienten entwickelten innerhalb der Nachbeobachtungszeit Sekundärmalignome, die nicht in Zusammenhang mit einer Transformation der Grunderkrankung standen. Die Zweitumore waren in beiden Fällen den malignen Lymphomen zuzuordnen, während Leukämien oder solide Zweitumoren nicht beobachtet wurden. Die kumulative Inzidenz für die Entwicklung einer Zweitneoplasie betrug somit 36%.

Bei einem dieser Patienten wurde vier Monate nach der Transplantation eine PTLD diagnostiziert. Es handelte sich dabei um eine EBV-assoziierte B-Zell PTLD der Ileozökalklappe, die histologisch als DLBCL beschrieben wurde. Einen Monat nach Diagnosestellung verstarb dieser Patient an den Auswirkungen einer therapieresistenten EBV-Enzephalitis. Der Patient war nach dosisreduzierter Konditionierung mit Stammzellen eines unverwandten Fremdspenders mit Inkompatibilität im HLA-A-Lokus transplantiert worden.

Der andere Patient entwickelte erst 4,5 Jahre nach der Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender ebenfalls ein DLBCL der Schilddrüse. Zwei Monate nach Diagnosestellung trat ein Lokalrezidiv dieses Malignoms mit Verdrängung der Trachea und oberer Einflusstauung auf. Im weiteren Verlauf kamen intestinale und mesenteriale Lymphknoteninfiltrationen sowie jeweils beidseitige Nieren- und Lungenmetastasen hinzu. Der Patient starb 2 Jahre nach Auftreten des Sekundärmalignoms an den Folgen des Tumorprogresses.

Komorbiditäten nach Transplantation

Cumulative Illness Rating Scale

Am Ende der Beobachtungszeit ergaben sich folgende Werte für den Gesamtscore, die Anzahl der betroffenen Organsysteme und den Schweregradindex (Tab. 34 und Abb. 31):

	Median	Minimum	Maximum
Morbiditätsindex	12,0	9	21
Kategorien	8,0	5	12
Schweregradindex	1,4	1,0	2,4

Tab. 34 CIRS-Scores am Ende der Beobachtungszeit

Im Vergleich zum Erhebungszeitpunkt vor der Transplantation resultierte eine Steigerung um median 8 Punkte. Korrespondierend zeigte sich eine Zunahme der betroffenen Organsysteme um 4 auf nun 8 Kategorien. Der Schweregradindex erhöhte sich moderat auf 1,4. Sehr schwere Erkrankungen mit sofortiger Therapieindikation und Organversagen traten 4 mal auf.

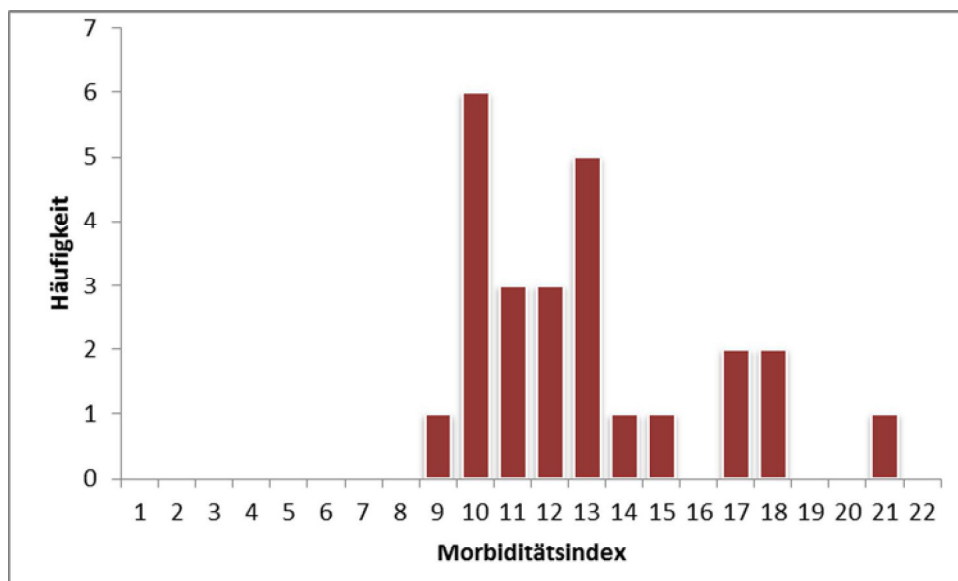


Abb. 31 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des CIRS-Summscores am Ende der Beobachtungszeit

Der Respirationstrakt war wie bereits vor der Transplantation das am häufigsten betroffene Organsystem (100%), wohingegen Erkrankungen der Niere sowie des Zentralnervensystems mit jeweils durchschnittlich 1,7 Punkten am schwerwiegendsten waren.

Charlson Comorbidity Index

Median errechnete sich der CCI-Gesamtpunktwert zu 1,0. Dabei blieben 7 Patienten auch nach der Transplantation ohne CCI-relevante Erkrankung. Die Mehrheit von 68% der Patienten erreichte 1 bis 3 Punkte. Ein Patient hob sich deutlich von den anderen ab mit 8 Gesamtpunkten (Abb. 32 und Abb. 33).

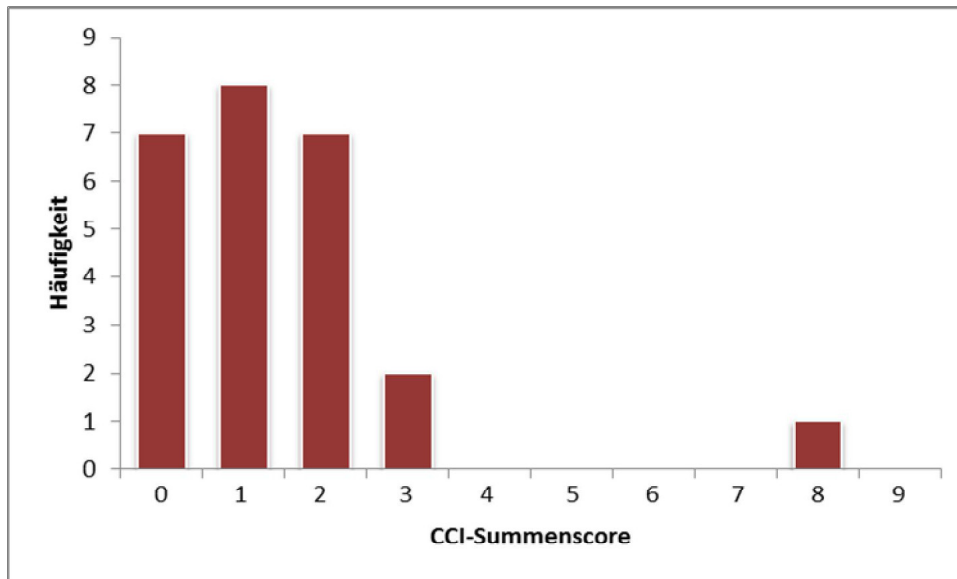


Abb. 32 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des CCI-Summscores am Ende der Beobachtungszeit

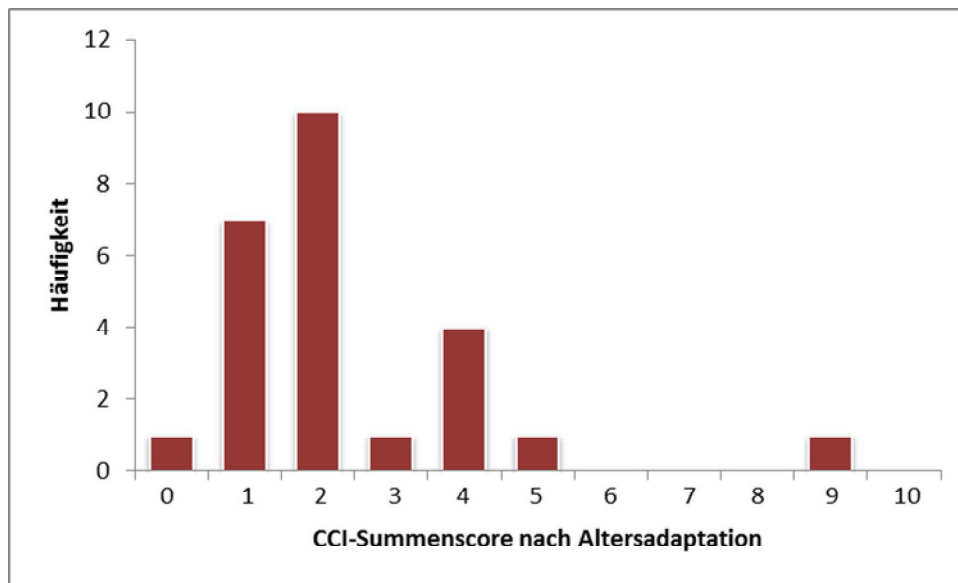


Abb. 33 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des CCI-Summscores nach Altersadaptation am Ende der Beobachtungszeit

Am häufigsten waren chronische Lungenerkrankungen ($n = 5$). Die höchsten Punktezahlen hingegen wurden für mittel- bis schwergradige Nierenerkrankungen vergeben.

3.2 Einfluss der Prognosefaktoren

Hinsichtlich der Einflussparameter auf das Outcome der allogenen SZT wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt. Dabei erbrachten die multivariaten Untersuchungen keine zusätzlichen Informationen. Der Grund hierfür liegt allen voran in der geringen Fallzahl unserer Studie. Im Folgenden werden somit die Resultate der univariaten Analysen präsentiert.

3.2.1 Patientenalter

Bei einer Altersgrenze von 50 Jahren waren bei Diagnosestellung 64% der Patienten jünger und 36% älter oder exakt 50 Jahre alt. Dabei zeigten die jüngeren Patienten ein medianes OS von 20,0 bzw. ein PFS von 17,6 Monaten. Die Gruppe der Älteren lebte median etwas länger mit 21,7 Monaten (PFS: 20,6 Monate). Die Un-

terschiede waren nicht signifikant ($p = 0,62$ bzw. $p = 0,58$). Auch hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und des NRM ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen.

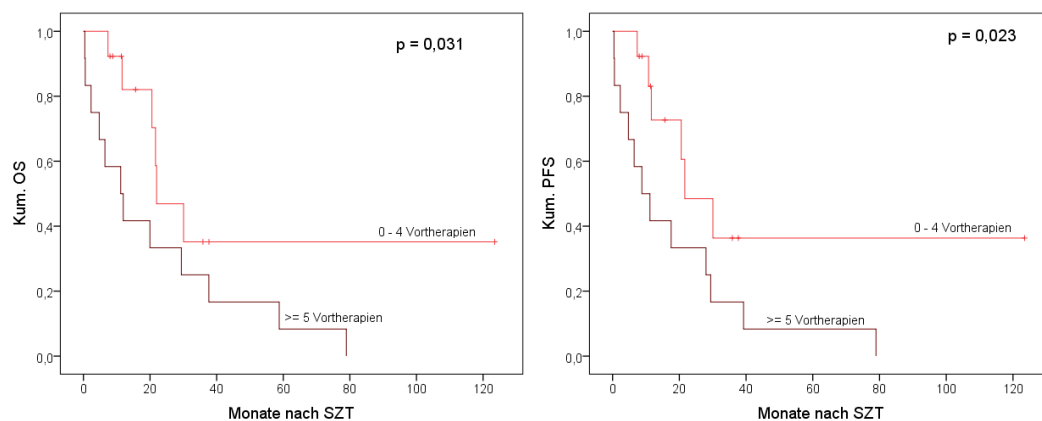
Bei Durchführung der Transplantation waren nur mehr 44% der Patienten jünger als 50 Jahre. Es ergab sich jedoch auch hinsichtlich dieses Zeitpunkts kein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf die Outcome-Parameter.

3.2.2 Geschlecht

Unter den 25 Patienten befanden sich 17 Männer und 8 Frauen. Weibliche Studienteilnehmer lebten median 37,3 Monate, davon 28,0 Monate progressionsfrei, und somit etwas länger als männliche Patienten (OS: 21,7 Monate, PFS: 20,6 Monate). Diese Differenzen waren jedoch ebenso wenig signifikant ($p = 0,69$ bzw. $p = 0,79$) wie der Einfluss des Patientengeschlechts auf Rezidive und NRM ($p = 0,20$ bzw. $p = 0,19$).

3.2.3 Vorbehandlung

Das Studienkollektiv war mit median vier Therapieschemata vor der allogenen Transplantation intensiv vorbehandelt. Patienten, welche fünf oder weniger Vorbehandlungen erhielten, wiesen mit 22,0 gegenüber 11,2 Monaten eine längere Überlebenszeit auf als ausgeprägter vorthherapierte Patienten (Abb. 34). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,03$). Die progressionsfreie Überlebenszeit war ebenfalls signifikant besser ($p = 0,02$) und auch hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit zeigten die weniger vorthherapierten Patienten ein günstigeres Outcome ($p = 0,04$).



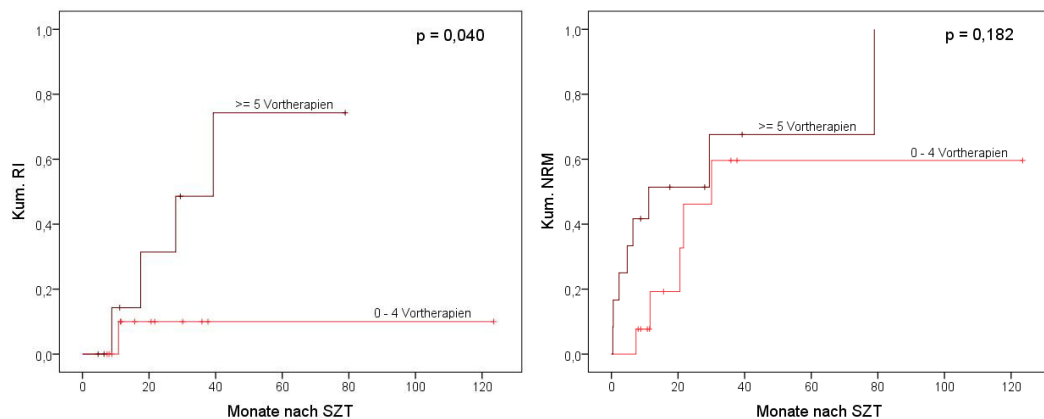
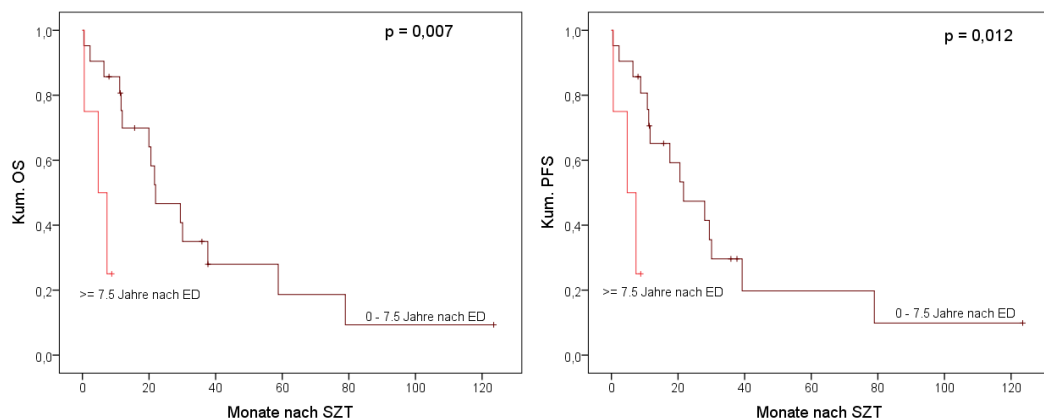


Abb. 34 Einfluss der Vortherapien auf das Outcome

Der Remissionsstatus unmittelbar vor der SZT hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome, auch wenn Patienten mit chemosensitiver Erkrankung mit 22,0 Monaten median länger lebten als chemorefraktäre Studienteilnehmer (11,2 Monate). Bei detaillierterer Betrachtung war der Vorteil der Chemosensitivität in der Subgruppe der mit reduzierter Intensität konditionierten Patienten noch stärker ausgeprägt. Hier lebten die Patienten 29,4 gegenüber 7,4 Monaten deutlich länger. Aufgrund der geringen Fallzahlen, war jedoch auch dieses Ergebnis nicht signifikant. Das Vorliegen einer Purinanaloga-refraktärität veränderte die Überlebensparameter ebenso wenig wie das Bestehen einer Hochrisiko- oder Ultrahochrisiko-CLL.

Die Transplantation erfolgte in unserem Studienkollektiv median 5,1 Jahre nach Diagnosestellung. Patienten, bei denen die SZT erst nach 7,5 oder mehr Jahren durchgeführt wurde, zeigten mit jeweils 4,7 Monaten ein deutlich verkürztes Gesamt- sowie progressionsfreies Überleben ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,01$). Ebenso waren die Rezidivhäufigkeit und die rezidivfreie Mortalität in dieser Teilgruppe signifikant erhöht (Abb. 35)



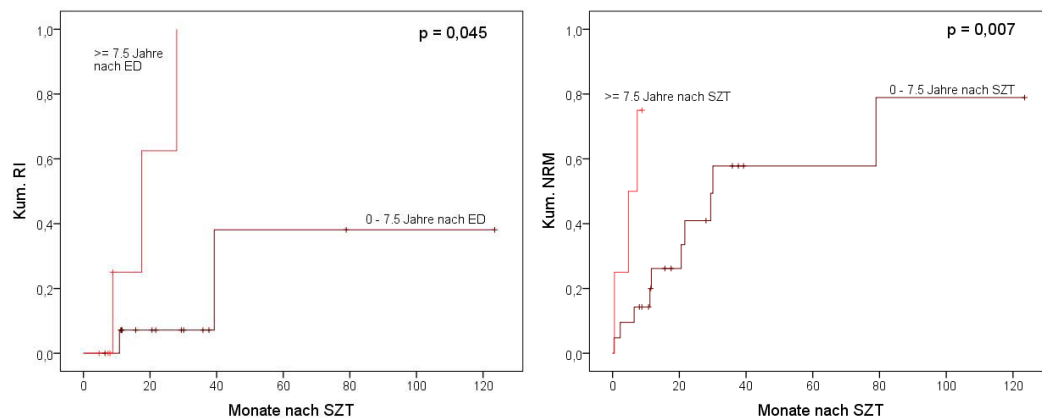


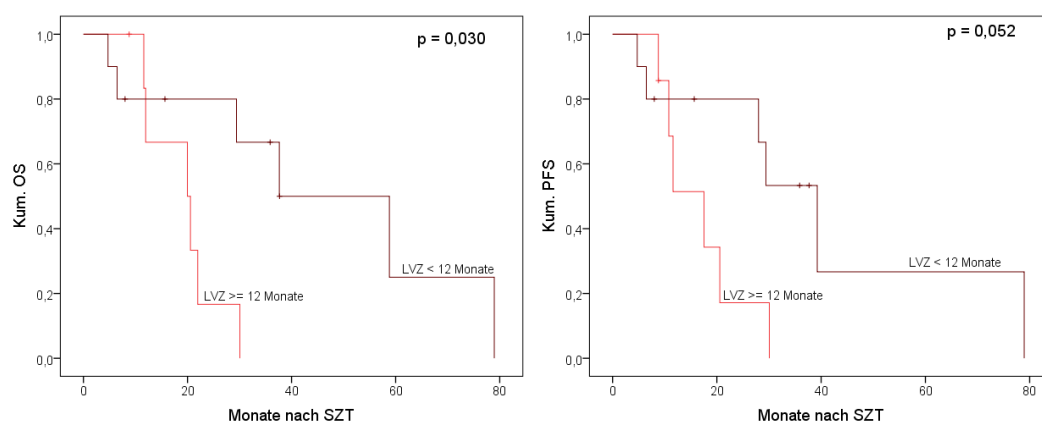
Abb. 35 Einfluss der Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und SZT auf das Outcome

3.2.4 Staging

Eine Einteilung der Studienteilnehmer hinsichtlich der Klassifikationssysteme nach Rai und Binet wurde bei Diagnosestellung und unmittelbar vor der Transplantation vorgenommen. Die Mehrheit der Patienten befand sich initial im Stadium Binet A, zum Transplantationszeitpunkt hingegen im fortgeschrittenen Stadium Binet C. Bezüglich der Rai-Skala wurden anfangs 74% der mittleren Risikogruppe zugeordnet, während später der Großteil der Hochrisiko-Gruppe angehörte. Eine signifikante Beeinflussung des Outcome nach der Transplantation durch die beiden Stagingssysteme stellte sich nicht heraus.

3.2.5 Prognoseparameter

Bezüglich der LVZ ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit (Abb. 36). So wiesen Patienten mit einer schnellen Lymphozytenproliferation ein längeres OS mit median 37,7 Monaten gegenüber Patienten mit einer langen Verdopplungszeit auf. Letztere lebten median noch 20,0 Monate nach der Transplantation ($p = 0,03$).



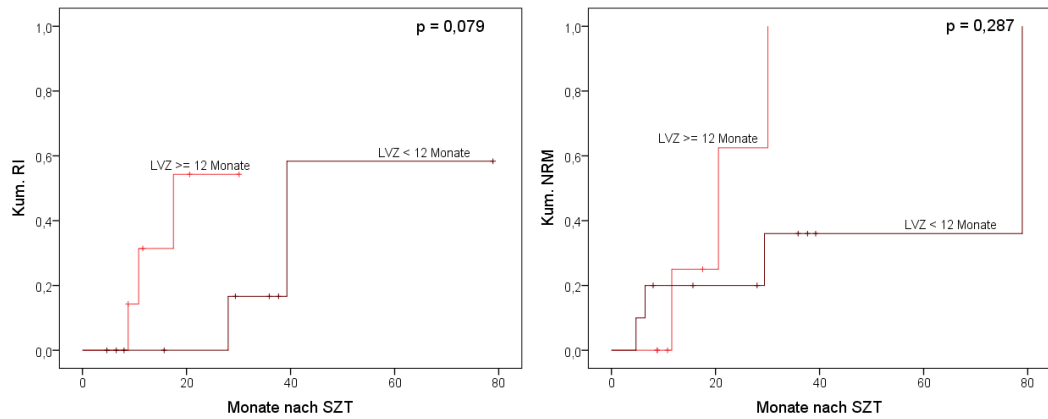


Abb. 36 Einfluss der LVZ auf das Outcome

Die Serumspiegel von $\beta 2$ -MG und TK als weitere klassische Prognoseparameter für den Verlauf der CLL, wiesen hinsichtlich des Transplantations-Outcomes dagegen keine signifikanten Auswirkungen auf. Molekulargenetische Merkmale der Tumorzellen zeigten zwar keinen eindeutigen Einfluss auf das OS, dafür aber auf die Rezidivhäufigkeit (Abb. 37). So neigten Patienten mit Vorliegen einer Deletion 17p (nach Döhner-Modell) zu häufigeren CLL-Rezidiven nach der Transplantation ($p = 0,03$). Wurden Studienteilnehmer mit den zwei ungünstigsten Merkmalen zusammengefasst (del 17p und/oder del 11q), so war dieser Unterschied jedoch nicht mehr statistisch signifikant ($p = 0,181$).

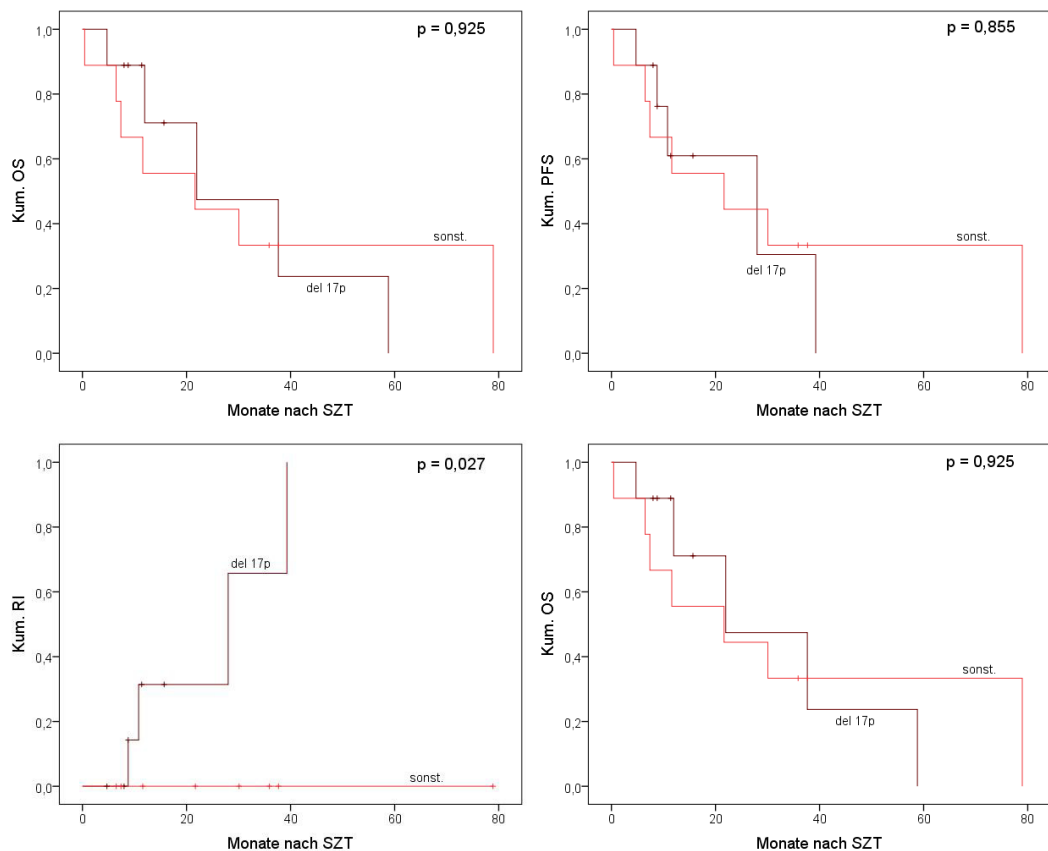


Abb. 37 Einfluss des zytogenetischen Merkmals Deletion 17p auf das Outcome

Auswirkungen der IGHV-Gene konnten nicht untersucht werden, da nur in einem einzigen Fall ein mutierter Status vorlag. Dieser Patient lebte – ohne eine GvHD entwickelt zu haben - am Ende der Beobachtungszeit seit 35,9 Monaten rezidivfrei.

Die Gesamtleukozytenzahl, der Hämoglobin-Wert sowie die Thrombozytenanzahl unmittelbar vor Konditionierungsbeginn hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Analog zeigte auch der Lymphozytenwert keine eindeutigen Auswirkungen auf die Überlebenszeiten.

3.2.6 Komorbiditäten

In der vorliegenden Studie wurden die Komorbiditäten der Transplantationskandidaten nach vier unterschiedlichen Scores erhoben: CIRS, CCI, HCT-CI und EBMT-Score.

Eine Mehrheit von 60% der Patienten gehörte vor der Transplantation der Gruppe der körperlich Fitten (CIRS-Gesamtscore ≤ 6) an, während 40% als komorbide eingestuft wurden. Die Höhe des CIRS-Score hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Auch die Anzahl der von Erkrankungen betroffenen Organsysteme hatte keine Auswirkungen auf die Überlebenszeiten, mit Ausnahme einer erhöhten Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit Leiden in vielen verschiedenen Körperteilen. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p = 0,10$). Eine schwere chronische Beeinträchtigung in einem Organsystem (entsprechend 3 Punkten) kam lediglich bei zwei Patienten vor und konnte deshalb nicht bezüglich des Outcome untersucht werden. Die mittlere Überlebenszeit dieser beiden Patienten von 3,6 Monaten deutet jedoch auf eine ungünstige Prognose hin.

76% der Patienten hatten keine Vorerkrankung im Sinne des Charlson-Score, die übrigen 24% kamen auf 1 Punkt. Höhere Gesamtscores kamen nicht vor. Es konnten hinsichtlich des Outcome keine eindeutigen Unterschiede beider Gruppen festgestellt werden. Dies änderte sich auch unter Verwendung der altersadaptierten Version des CCI nicht.

Der HCT-CI war ursprünglich zur Prognoseabschätzung hinsichtlich der rezidivfreien Mortalität nach HSZT entwickelt worden. In der hier vorliegenden Untersuchung ergab sich eine mediane NRM von 29,4 Monaten für Patienten der Hochrisikogruppe gegenüber 78,9 Monaten für die übrigen Patienten zusammen. Der

Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,23$), wie auch der Einfluss dieses Scores auf die weiteren Outcome-Parameter.

Beim EBMT-Score wurden ausnahmslos Punktwerte zwischen 4 und 7 erreicht. Bei Dichotomisierung in zwei Gruppen (4 Punkte und 5 – 7 Punkte) ergab sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben sowie der NRM mit dem jeweils günstigeren Effekt für die Niedrigrisikogruppe ($p = 0,03$ bzw. $p = 0,01$; Abb. 38). Beide Ergebnisse blieben bei Betrachtung der Score-Werte als kontinuierliche Variablen jedoch knapp über dem Signifikanzniveau ($p = 0,08$ bzw. $p = 0,07$).

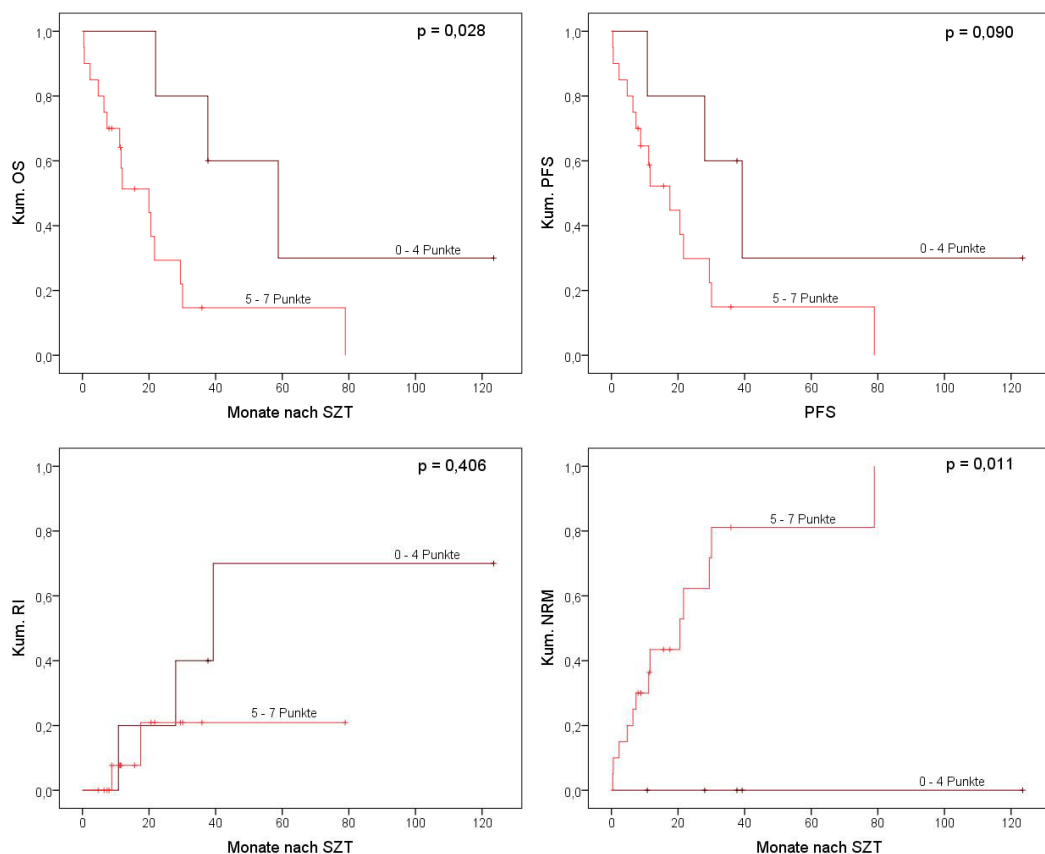


Abb. 38 Einfluss des EBMT-Risikoscores auf das Outcome

3.2.7 Konditionierung

In dieser Studie lag eine nahezu gleichmäßige Verteilung hinsichtlich des Konditionierungsregimes vor. 48% der Patienten wurden konventionell, 52% mittel dosis-reduziertem Schema vorbehandelt. Hinsichtlich der Komorbiditäten, die der wesentliche Grund für die Entwicklung dosisreduzierter Regime waren, ergab sich

kein Unterschied. So wiesen sowohl RIC- als auch MAC-Patienten vergleichbare Werte in allen vier erhobenen Komorbiditätsscores auf.

Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen bezogen auf die Überlebenszeiten und die Rezidivhäufigkeit ergab sich nicht (Abb. 39). Die transplantationsassoziierte Mortalität war jedoch bei Verwendung des myeloablativen Regimes signifikant höher ($p = 0,03$).

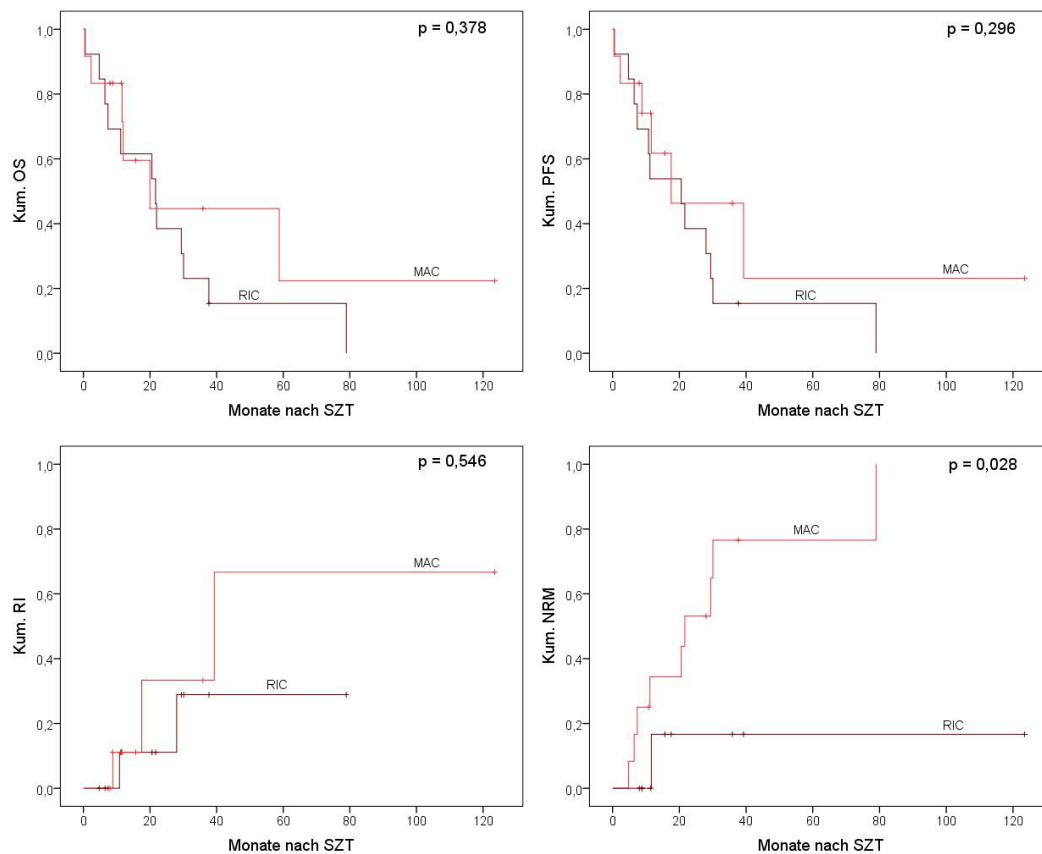
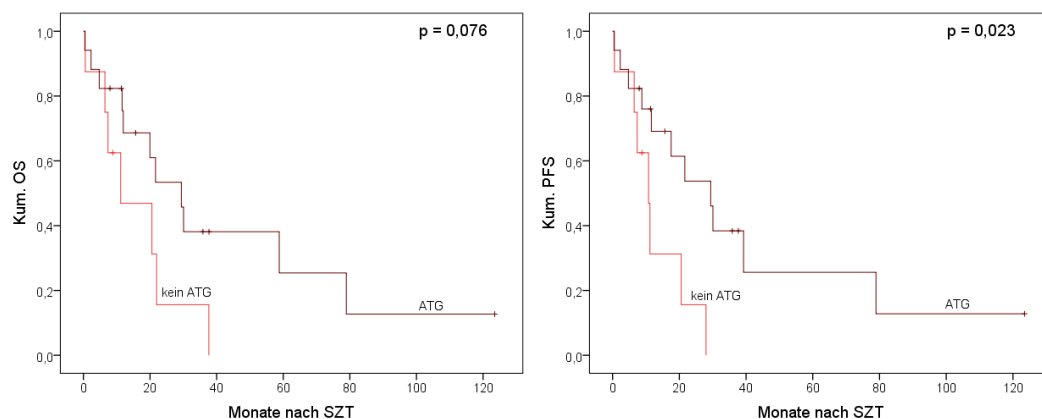


Abb. 39 Einfluss des Konditionierungsregimes auf das Outcome

Patienten, bei denen im Rahmen der Konditionierung ATG verwendet wurde, lebten mit 29,4 gegenüber 10,8 Monaten länger progressionsfrei ($p = 0,02$) und zeigten eine geringere transplantationsassoziierte Mortalität ($p = 0,03$; Abb. 40).



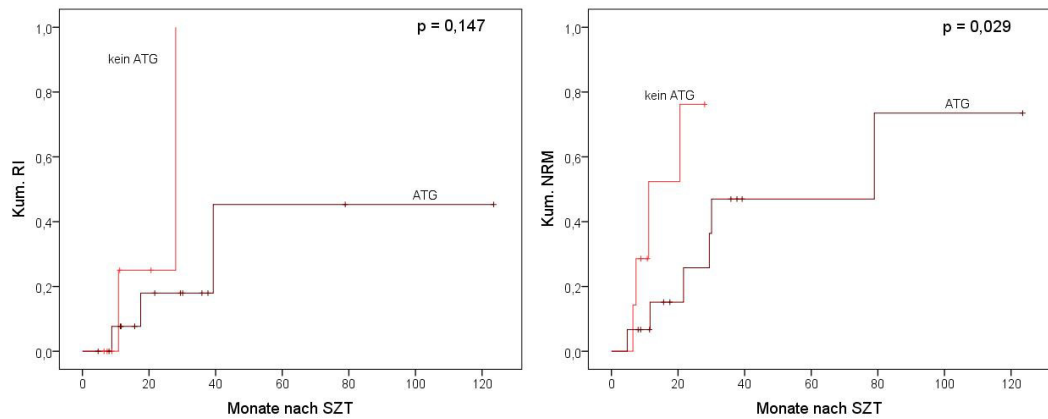


Abb. 40 Einfluss von ATG im Rahmen der Konditionierung auf das Outcome

Bei Patienten, welche zur Konditionierungsbehandlung Alemtuzumab erhielten, ergab sich ein ungünstiges Resultat. Das PFS war mit 7,4 gegenüber 21,7 Monaten verkürzt ($p = 0,06$) und die Rezidivhäufigkeit größer (Abb. 41). Letzteres war statistisch auch signifikant ($p = 0,01$).

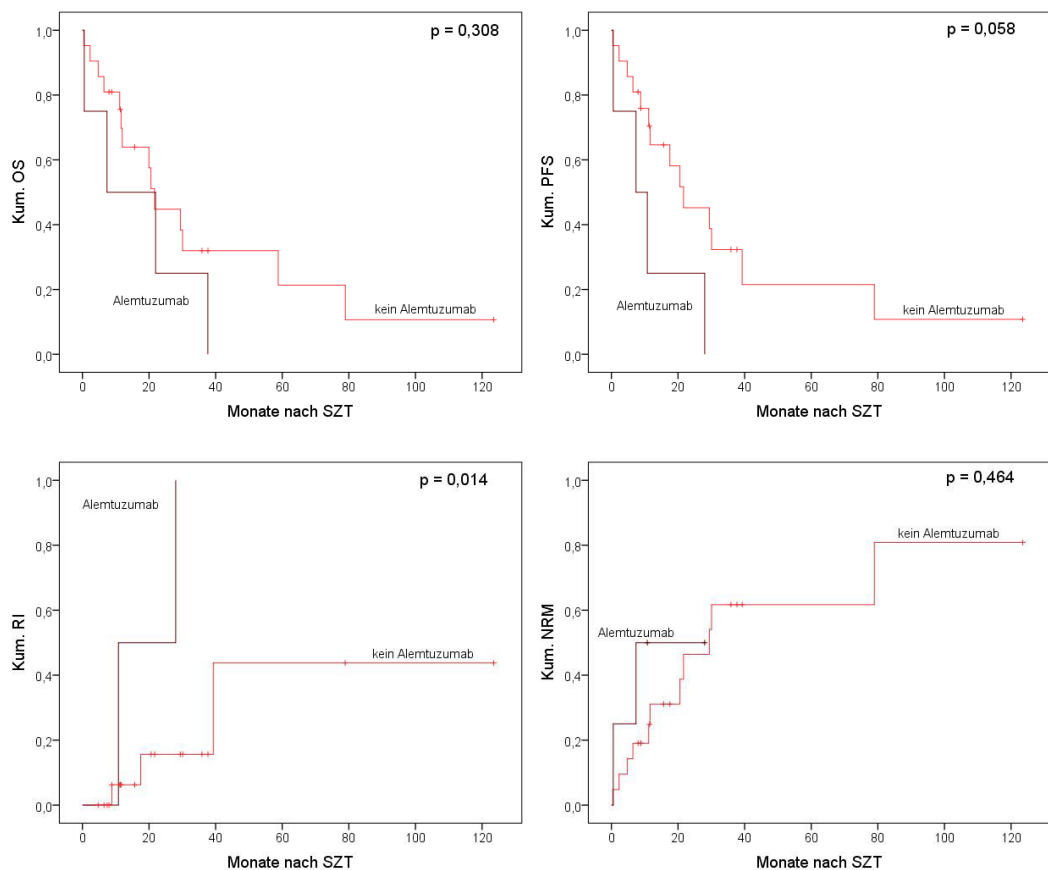


Abb. 41 Einfluss von Alemtuzumab im Rahmen der Konditionierung auf das Outcome

3.2.8 Transplantation

Das Verwandtschaftsverhältnis zwischen Spender und Empfänger beeinflusste das Outcome nicht. So konnte ein signifikanter Vorteil weder bei Familien- noch bei Fremdspendern gefunden werden. Auch die haploidente SZT von leiblichen Kindern der Patienten, welche in 12% der Fälle vorkam, erbrachte keine signifikanten Nachteile gegenüber anderen HLA-Konstellationen. Ein eindeutiger Überlebensvorteil war hingegen bei HLA-identischer Transplantation (gemäß Weisdorf-Klassifikation) gegenüber Stammzellübertragungen mit Nicht-Übereinstimmung der HLA-Merkmale ($p = 0,01$) zu beobachten. Auch das progressionsfreie Überleben und die transplantationsassoziierte Mortalität fielen bei HLA-gleicher Konstellation günstiger aus ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,04$; Abb. 42).

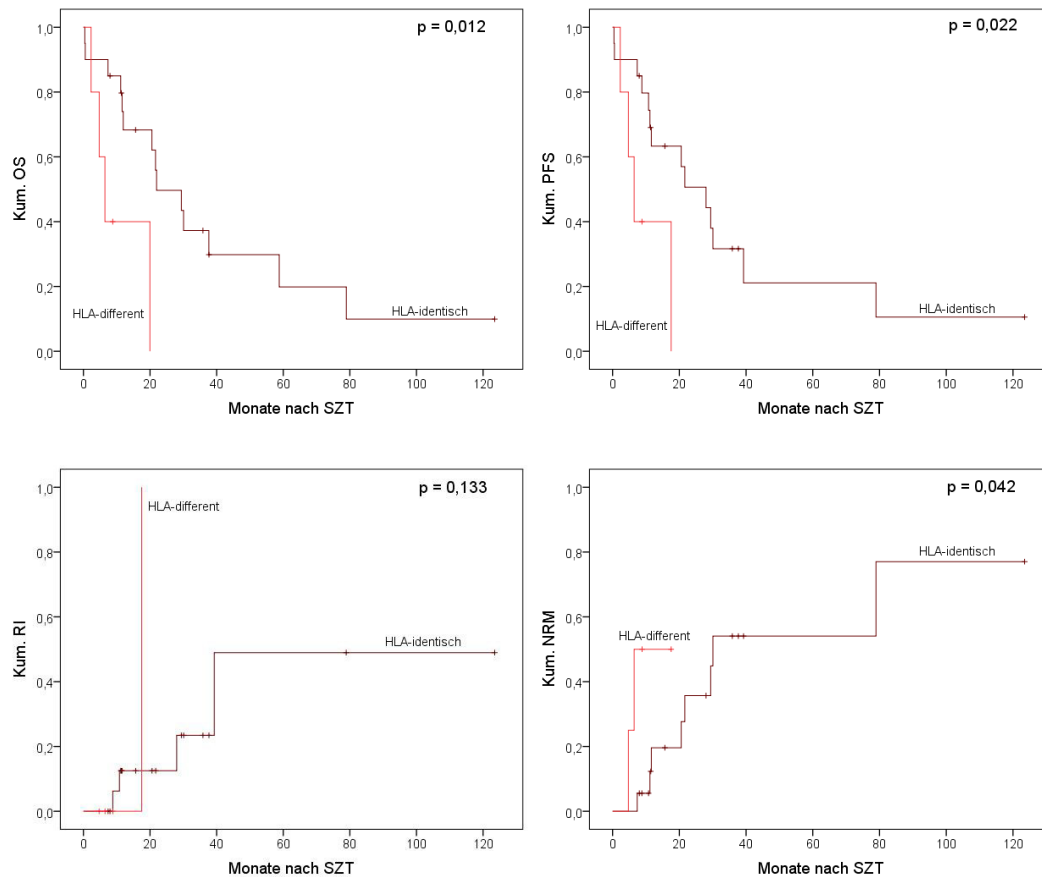


Abb. 42 Einfluss der HLA-Konstellation gemäß Weisdorf-Klassifikation auf das Outcome

Das Alter des Spender blieb - solitär betrachtet - unbedeutend. Es zeigten sich jedoch signifikante Vorteile im Gesamt- und progressionsfreien Überleben, wenn der Spender älter als der Patient war ($p = 0,03$ bzw. $p = 0,02$). In der vorliegenden Studie zeigten sich zudem signifikante Vorteile bei Verwendung männlicher Stammzellspender hinsichtlich des OS und PFS ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,04$), während ein gleich- gegenüber einem gegengeschlechtlichen Spender-Empfänger-Verhältnis keine Rolle spielte. Die Konstellation von weiblichem Spender und männlichem Patienten war bezüglich des Gesamtüberlebens den übrigen Zusammenstellungen unterlegen ($p = 0,04$; Abb. 43).

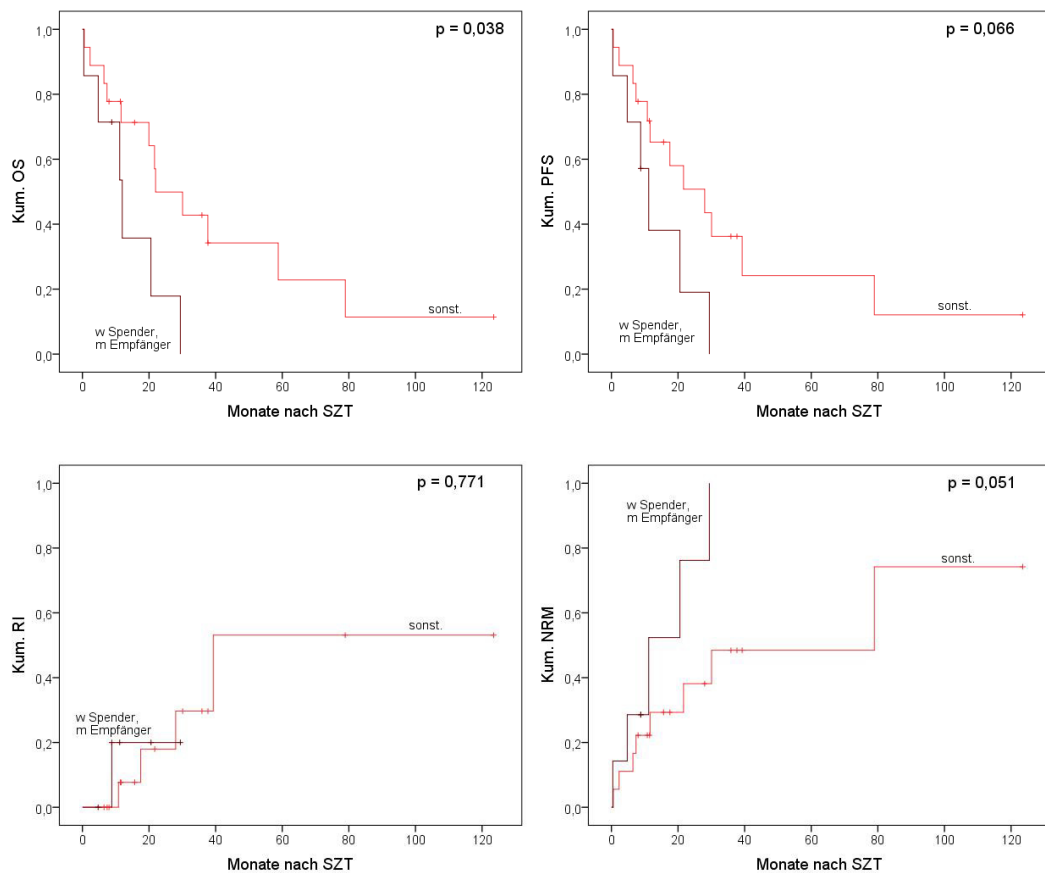


Abb. 43 Einfluss der Konstellation aus weiblichem Spender bei männlichem Empfänger auf das Outcome

Der AB0-Blutgruppen- und der CMV-Status hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Dies galt sowohl für Major- und Minordifferenzen im Blutgruppensystem wie auch für den CMV-Status von Patient bzw. Spender, CMV-Differenzen und das Vorliegen einer CMV-Risikoverhältnisses gegenüber anderen Konstellationen.

Als Stammzellquelle diente in den meisten Fällen das periphere Blut des Spenders nach G-CSF-Mobilisation. Dies hatte gegenüber Knochenmark eindeutige Vorteile im Gesamt- und progressionsfreien Überleben ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,01$; Abb. 44). Beide Outcomeparameter beliefen sich bei medullärer Stammzellgewinnung median nur auf 2,3 Monate.

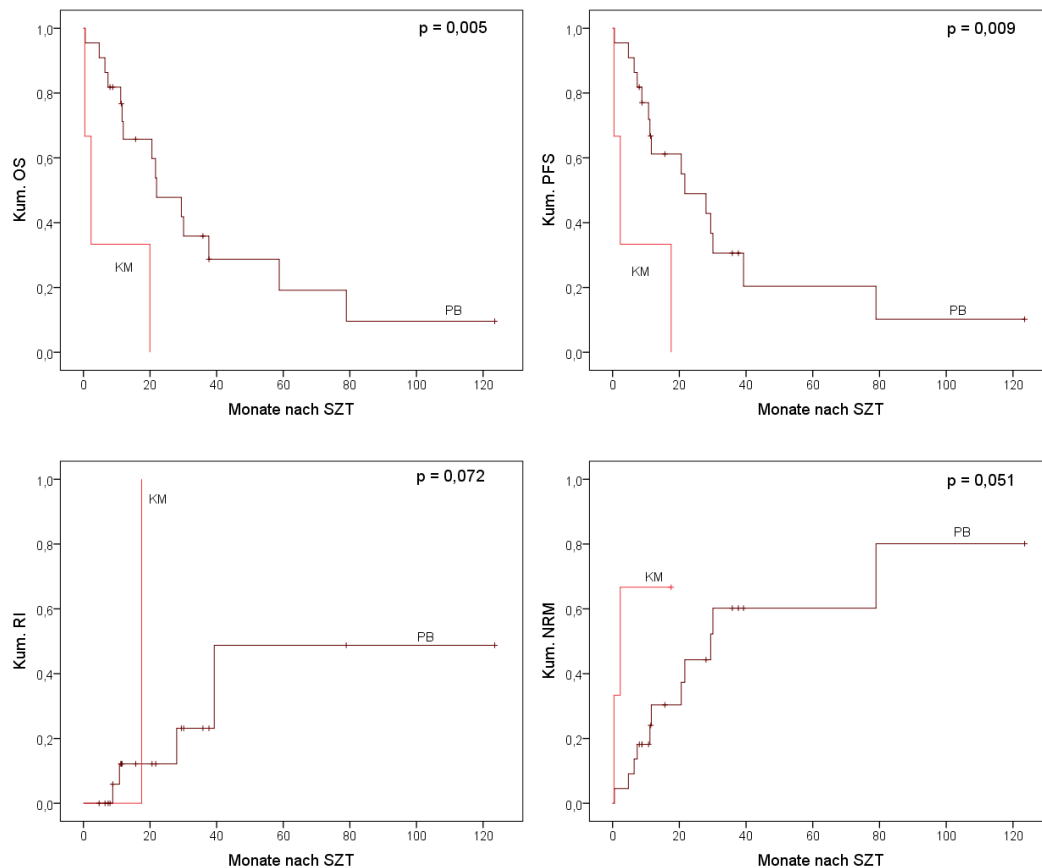


Abb. 44 Einfluss der Stammzellquelle auf das Outcome

Bei der Menge der übertragenen CD34-positiven-Zellen zeigte sich ein Trend zu längerem OS und PFS, welcher jedoch nicht signifikant war ($p = 0,09$ bzw. $p = 0,14$). Der einzige Patient, bei dem die nach internationalen Standards angestrebte Stammzelldosis unterschritten wurde, starb bei gutem Ansprechen der Therapie (CR) nach 11,6 Monaten aufgrund schwerer infektiöser Komplikationen.

3.2.9 Zusammenfassung

3.2.9.1 Gesamtüberlebenszeit

In der univariaten Analyse ergab sich hinsichtlich der folgenden Parameter ein signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit: Bei kurzer Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Transplantation war das OS länger als bei später Transplantation ($p = 0,01$). Entsprechend zeigte sich auch ein günstigeres Outcome bei nur wenig durchgeführten Chemotherapien im Gegensatz zu ausgeprägter Vorbehandlung ($p = 0,03$). Patienten mit einer schnellen Progression der Blut-Lymphozyten (LVZ < 12 Monate) zeigten überraschenderweise ein besseres OS als Patienten mit langsamem Anstieg (LVZ \geq 12 Monate, $p = 0,03$). Bei einem EBMT-Score von ≤ 4 Punkten war das OS gegenüber einem Score von ≥ 5 Punkten überlegen ($p = 0,03$). Ebenfalls länger als deren Opponenten überlebten Patienten mit guter HLA-Übereinstimmung zum Spender ($p = 0,01$), Patienten mit männlichem Spender ($p = 0,02$) sowie Patienten, bei denen Stammzellen aus dem peripheren Blut der Spender entnommen wurde ($p = 0,01$). Die Kombination aus weiblichem Spender und männlichem Empfänger war anderen Kombinationen unterlegen ($p = 0,04$).

Posttransplantäre Parameter mit einem signifikant besseren OS waren eine kurze Latenz bis zum Thrombozyten-Take ($p = 0,04$), eine gering ausgeprägte Akuttoxizität gekennzeichnet durch einen niedrigen Bearman-Gesamtscore ($p = 0,01$) und ein niedriger maximaler Einzelscore ($p = 0,02$) sowie eine geringe Anzahl an schwer betroffenen Organsystemen im CIRS-Score ($p = 0,03$).

3.2.9.2 Progressionsfreie Überlebenszeit

Günstig auf das progressionsfreie Überleben wirkten eine kurze Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und SZT ($p < 0,01$), eine geringe Anzahl vorverabreichter Chemotherapie-Schemata ($p = 0,02$), männliches Spendergeschlecht ($p = 0,04$), HLA-identische Transplantation ($p = 0,02$) und die Verwendung von peripheren Blutstammzellen ($p = 0,01$). Auch der Einsatz von ATG im Rahmen der Konditionierung war mit einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit vergesellschaftet ($p = 0,02$).

Statistische signifikante und hinsichtlich des PFS günstige Parameter der Nachtransplantationszeit waren eine kurze Zeitdauer bis zum thrombozytären Take ($p = 0,04$), eine geringe Toxizität innerhalb der ersten 28 Tage nach Bearman-Score ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,03$) und wenige oder keine schweren Komorbiditäten entsprechend Kategorie 3 oder 4 im CIRS-Score ($p = 0,05$).

3.2.9.3 Rezidivhäufigkeit

Eine kurze Zeitdauer zwischen Diagnose der CLL und der allogenen SZT ($p = 0,05$) und das Auftreten einer klinisch relevanten oder schwergradigen, akuten GvHD ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,03$) führten zu weniger Rezidiven. Gehäuft Rezidive traten hingegen bei Verwendung von Alemtuzumab – unabhängig davon, ob es im Rahmen der Vorbehandlungen oder bei der Konditionierung eingesetzt wurde – ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,04$) sowie bei Vorliegen einer Deletion 17p im Erbmaterial der Tumorzellen ($p = 0,03$) auf. Ein hoher Schweregradindex im nachtransplantären CIRS war mit einer geringeren Rezidivhäufigkeit verbunden ($p = 0,03$).

3.2.9.4 Rezidivfreie Mortalität

Zu einer erhöhten transplantationsassoziierten Mortalität führte neben einer hohen Risikobewertung im EBMT-Score (≥ 5 Punkte, $p = 0,02$) auch das Vorliegen einer HLA-Disparität ($p = 0,04$), die Kombination von weiblichem Spender bei männlichem Patienten ($p = 0,03$), die Verwendung eines myeloablativen Konditionierungsregimes ($p = 0,03$) und eine späte Durchführung der SZT ($p = 0,01$). Bei Einsatz von ATG im Rahmen der Konditionierung war die NRM hingegen signifikant verringert ($p = 0,03$). Posttransplantär waren insbesondere ausgeprägte Formen der akuten und chronischen GvHD sowie schwerwiegende Komorbiditäten (gemäß CIRS-Gesamtscore) mit einer erhöhten rezidivfreien Mortalität verbunden.

4 Diskussion

4.1 Patientenalter

Das mediane Alter der Studiengruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 45 Jahren und damit deutlich niedriger als das typische Alter bei Diagnosestellung einer CLL (median 69 Jahre). Hierfür ursächlich sind die Selektion jüngerer und fitterer Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, sowie der aggressivere, kürzere Krankheitsverlauf, welcher die Transplantation erforderlich machte. Das mediane Alter von 52 Jahren bei Transplantation entspricht weitgehend der Altersverteilung der bisherigen CLL-Transplantations-Studien. Ein etwas höheres Lebensalter findet sich jedoch bei einigen Studien, bei denen ausschließlich dosisreduzierte Konditionierungsschemata zur Anwendung kamen. Umgekehrt waren die Patienten bei einer Studie mit ausnahmslos myeloablativem Regime median lediglich 45 Jahre alt. Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität wurden Anfang der 1990er Jahre entwickelt, um älteren oder morbidere Patienten Zugang zu allogenen SZT zu ermöglichen. In unserem Kollektiv zeigten sich jedoch keine Unterschiede in der Altersstruktur der Patienten beider Gruppen. Auch Komorbiditäten waren in etwa gleich verteilt. Dies ist weitgehend dadurch bedingt, dass insbesondere in den ersten Beobachtungsjahren das konventionelle Schema den Standard darstellte, unabhängig von Alter und Begleiterkrankungen.

4.2 Geschlecht

Die CLL tritt bei Männern nahezu doppelt so oft wie bei Frauen auf. Dieser Verteilung entsprachen auch die Patienten unserer Transplantations-Studie. Hierfür waren alle in einem Transplantationszentrum in einem gewissen Zeitraum behandelten Patienten ohne Ausnahme aufgenommen worden. Auch die Mehrheit der Arbeiten, welche die Anwendung allogener SZT bei CLL-Erkrankten untersuchten, wiesen ein Geschlechtsverhältnis zwischen Männern und Frauen von 2 : 1 bis 3 : 1 auf [130, 217, 242-245]. In vereinzelte Untersuchungen waren deutlich mehr Männer transplantiert worden. So beschrieben Khouri et. al. in ihrer Studie mit 86 Patienten, die einer nicht-myeloablativen Transplantation zugeführt wurden, ein Verhältnis von betroffenen Männern zu Frauen von 4,4 : 1 [212]. Zusammenfassend scheint sich aber das Geschlechtsverhältnis der Erkrankung an sich auch auf die Patienten, welche einer allogenen SZT bedürfen abzubilden, allenfalls mit einer geringfügig höheren Transplantationsrate für Männer. Dies ist in Überein-

stimmung mit einer Arbeit von Catovsky und Mitarbeitern, welche Männer bei Diagnosestellung bereits in etwas fortgeschrittenen Binet-Stadien sehen im Vergleich zu Frauen [246]. In der univariaten Analyse dieser Untersuchung zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zugunsten der weiblichen Patienten, dessen Bedeutung jedoch abnahm, wenn die nicht durch die CLL bedingten Todesfälle ausgeschlossen wurden. Der prognostische Unterschied verdeutlichte sich auch in den Ergebnissen anderer Autoren [54, 247, 248]. Gegensätzliche Beobachtungen, welche keine Vorteile im Gesamt- und progressionsfreien Überleben ergaben, sind jedoch auch zahlreich [61, 64, 65, 249, 250]. Männliche CLL-Patienten scheinen somit global gesehen eine geringfügig schlechtere Prognose aufzuweisen als weibliche. Bei Durchführung einer allogenen SZT zeigte sich bisher jedoch keine Bedeutung des Patientengeschlechts [212]. Entsprechend konnte auch in unserer Studie keine signifikante Einwirkung auf das Outcome beobachtet werden, wenn auch Patientinnen nach der Transplantation etwas länger lebten.

4.3 Vorbehandlung

Bezüglich des optimalen Transplantationszeitpunktes bei CLL-Patienten haben sich die Empfehlungen in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Während die Stammzelltransplantation bis vor einigen Jahren insbesondere als letzte Möglichkeit bei intensiv vorthapierten und chemotherapieresistenten Patienten zum Einsatz kam, wird heute ihr möglichst früher Einsatz bei ausgewählten Hochrisikopatienten gefordert. Da eine Mehrzahl der Studienteilnehmer noch vor dieser Neuausrichtung in der Indikationsstellung transplantiert wurde, weist das Kollektiv im Median eine hohe Anzahl an Vortherapien sowie eine relativ lange Zeitdauer zwischen Diagnosestellung und Transplantation auf.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie bekräftigen dabei eindeutig die neueren Indikationsempfehlungen. So zeigten sich signifikant bessere gesamte und progressionsfreie Überlebenszeiten sowie weniger Rezidive bei zeitiger SZT und bei einer geringeren Zahl an Vorbehandlungen. Ebenfalls einen signifikanten Vorteil hinsichtlich dieser drei Outcome-Parameter erbrachte eine retrospektive EBMT-Studie, die 44 Patienten mit Vorliegen einer 17p-Deletion untersuchte. Hierbei wurden 3 und weniger Therapieregime vor der Transplantation mit mehr als 3 Vortherapien verglichen [218]. Weitere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse bezogen auf die Anzahl der Vorbehandlungen [243, 251]. Bezüglich der Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Transplantation, war in diesen Untersuchungen jedoch keine relevante Einwirkung gefunden worden.

Die beiden Parameter Anzahl der Vortherapien und Zeitdauer bis zur Transplantation sind voneinander abhängig. Häufigere Chemotherapien gingen verständlicherweise mit einer längeren Zeitspanne zwischen CLL-Diagnose und SZT einher. Welcher dieser Parameter hier den entscheidenden Anteil am negativen Outcome besitzt, ist aus unseren Untersuchungen nicht zu klären. Aufgrund der in den obigen Studien beschriebenen alleinigen Signifikanz der Vorbehandlungen, scheint jedoch dieser Faktor für das Ergebnis hauptverantwortlich. Diesem Umstand tragen die neuen Therapieempfehlungen Rechnung, in denen die Durchführung einer allogenen SZT in der Regel bereits zusammen mit der Erstlinientherapie geplant werden sollte [89].

Hinsichtlich des Ansprechens auf die zuletzt verabreichte Therapie vor der Transplantation lag bei lediglich 36% unserer Patienten eine chemosensitive Erkrankung vor. Hiergegen weisen die meisten neueren Untersuchungen [215, 217-219, 242, 251, 252] einen deutlich höheren Anteil von Patienten mit zumindest partieller Remission auf, was unser Studienkollektiv als sehr stark vorthapiert und chemorefraktär hervorhebt. Hinsichtlich des OS und PFS zeigten einige Arbeiten ein signifikant besseres Abschneiden bei Chemosensitivität im Vergleich zu refraktärer CLL [215, 242, 243, 252]. Michallet und Dreger fanden zusätzlich eine geringer transplantationsassoziierte Mortalität. Unsere Untersuchung konnte hier keinen signifikanten Vorteil bezüglich des Outcome zeigen. Insbesondere in der Subgruppe derer, die mit reduzierter Intensität konditioniert wurden, war jedoch ein deutlicher Trend, zu überlegenen OS und PFS zu beobachten. Dies bestätigt ein gleichartiges Ergebnis einer Arbeit von Dreger et al. und erhärtet die Forderung, dass insbesondere allogene RIC-SZT durchgeführt werden sollten, bevor die Erkrankung den Status von kompletter Chemorefraktärität erreicht hat.

Ein bedeutendes Merkmal von CLL-Erkrankungen mit aggressivem Verlauf ist das bereits initiale Bestehen oder die schnelle Entwicklung einer Refraktärität gegen konventionelle Chemotherapeutika, insbesondere auch Purinanaloga [77, 253-255]. Als Salvagetherapie bei Purinanaloga-refraktärität hat sich in den letzten Jahren der CD52-Antikörper Alemtuzumab etabliert. Doch trotz Berichten über Ansprechraten um 40%, zeigten sich anschließend meist nur kurz anhaltende Remissionen, so dass mediane Überlebenszeiten von meist weniger als 2 Jahren resultierten [86, 193, 256, 257]. Aus diesem Grund stellt Purinanaloga-refraktärität, in allerdings sehr unterschiedlichen Festlegungen, neben dem zytogenetischen Merkmal der 17p-Deletion ein Hauptmerkmal angesehener Definitionen für Hochrisiko-CLL-Erkrankungen dar [192-194]. Damit ist es auch ein wichtiger Faktor für die Indikation zur allogenen SZT. Es stellt sich die Frage, ob die allogene Transplantation dieses prognostisch ungünstige Kriterium sicher überwinden kann. Hierzu zeigte sich im vorliegenden Kollektiv keine signifikante Auswirkung der Purinanaloga-refraktärität auf das Outcome nach Transplantation. Dieses Resultat korreliert mit anderen Arbeiten, die ebenfalls keine negative Beeinflussung der Überlebenszeiten nach SZT bei Fludarabin-refraktären Patienten fanden [127, 128, 218, 243, 251, 252]. Ferner waren auch das Vorliegen der Hochrisiko- und

Ultrahochrisiko-CLL-Kriterien nicht mit einem schlechteren Ergebnis verbunden. Die Resultate belegen somit die Annahme, dass momentan ausschließlich die allogene SZT dazu in der Lage ist, die negativen Auswirkungen der Purinanalogarefraktärität zu unterbinden und zu einer langfristigen Krankheitskontrolle zu führen.

4.4 Staging

Die Einteilung anhand der klinischen Staging-Systeme nach Rai und Binet bleibt trotz ihrer Limitationen ein brauchbares Instrument zur ersten Einschätzung der Prognose sowie zur Abwägung einer Therapiedurchführung bei CLL. In unserer Studie waren die Patienten unmittelbar vor der Transplantation deutlich fortgeschrittenen Stadien zuzuordnen als bei Diagnosestellung. So stieg der Anteil der Patienten in der Hochrisikogruppe nach Rai von initial 13% auf 64% unmittelbar vor der Transplantation. Auch der Anteil der Patienten im Binet-Stadium C erhöhte sich von 9% auf 60%. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in diese Klassifikationssysteme die Ursachen einer gegebenenfalls vorliegenden Anämie oder Thrombozytopenie nicht berücksichtigt werden. So kann zwischen einem Fortschreiten der Grunderkrankung, Myelotoxizität der zytostatischen Therapie oder Autoimmunphänomenen als Ursache der Zytopenien nicht unterschieden werden. Auf das Outcome nach Transplantation hatte das klinische Stadium in unserem Kollektiv weder bei Erstdiagnose noch unmittelbar vor Beginn der Konditionierung einen relevanten Einfluss. Ebenfalls zeigten der Hb-Wert sowie die Thrombozytenzahl vor der Transplantation keine Auswirkungen auf das Ergebnis. Diese Resultate weisen auf eine zuverlässige Kontrolle der CLL durch die allogene Stammzelltransplantation auch bei fortgeschrittenen Stadien hin. In vereinzelt Studien wurde jedoch auch ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben der Patienten im Binet-Stadium C im Vergleich zu den Stadien A und B beobachtet, wobei einmal die Einteilung bei Diagnosestellung [251], ein andermal die vor der Transplantation [218] herangezogen wurde.

4.5 Prognoseparameter

Von den klassischen hämatologischen und serologischen Prognoseparametern konnten in ausreichender Anzahl die LVZ vor Beginn der ersten zytostatischen Therapie sowie die Serum-Spiegel von β_2 -Mikroglobulin und Thymidinkinase jeweils vor Therapiebeginn und vor Transplantation bestimmt werden. Hierbei wiesen die Studienteilnehmer selektionsbedingt relativ hohe Werte dieser Marker für

eine ungünstige Prognose auf. So bestand bei 59% der Patienten eine LVZ von weniger als 12 Monaten und der mediane Wert für die Thymidinkinase lag bereits initial bei 21,3 U/l, also deutlich oberhalb des Cut-off-Werts von 10 U/l. Hinsichtlich des Outcomes zeigte sich lediglich ein signifikantes Ergebnis. Eine schnelle Lymphozytenproliferation mit einer LVZ von unter 12 Monaten war erstaunlicherweise mit einer besseren Gesamtüberlebenszeit verbunden. Der Grund hierfür scheint einerseits in der schnelleren Zuführung dieser Patienten zur allogenen SZT zu liegen. So wurde hier im Mittel 11 Monate früher transplantiert und eine frühzeitige Durchführung der Transplantation war mit einem signifikant besseren Überleben verbunden. Zudem wiesen diese Patienten weniger häufig die ungünstige Kombination aus weiblichem Spender bei männlichem Patienten auf und bei allen Patienten mit einer LVZ von unter einem Jahr konnten periphere Blutstammzellen übertragen werden, während in der anderen Gruppe in einem Sechstel der Fälle Knochenmark als Stammzellquelle diente. Zusammen überragten diese Eigenschaften den Nachteil, dass die Patienten mit schneller Zellproliferation deutlich mehr Vorbehandlungen erhielten als die Patienten mit einer LVZ von 12 oder mehr Monaten. Erhöhte β 2-Mikroglobulin- und Thymidinkinase-Spiegel hatten keinen Einfluss auf das Outcome. Dies bestätigte bezüglich β 2-Mikroglobulin die Ergebnisse vorheriger Studien [129, 210, 212, 252, 258] und deutet an, dass die allogene SZT auch bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren kein erhöhtes Risiko für Progression oder Rezidiv der Grunderkrankung bietet. Im Hinblick auf LVZ und TK sind uns jedoch keine weiteren Studien bekannt, die eine Bedeutung dieser Faktoren bei allogener SZT untersuchten.

Chromosomale Aberrationen sind ein gut untersuchter Parameter, der zur Vorhersage der Prognose bei CLL-Patienten beitragen kann. Das hierarchische Modell dieser Veränderungen wertet den jeweils ungünstigsten Faktor und unterteilt somit in prognostisch gut abgrenzbare Subgruppen [47]. Die mediane Überlebenszeit in anerkannten Untersuchungen reichte dabei von weniger als 3 Jahren für Patienten mit 17p-Deletionen bis über 15 Jahren bei Vorliegen einer solitären 13q-Deletion [47, 259, 260]. Diese Werte beziehen sich jedoch auf Erkrankungen, bei denen keine SZT durchgeführt wurde. Mit zunehmender Bedeutung der allogenen SZT für Hochrisiko-CLL-Patienten, gewann die Frage an Bedeutung, ob diese Therapieoption die negativen prognostischen Effekte ungünstiger zytogenetischer Merkmale überwinden könne. In der vorliegenden Studie zeigten sich hierbei keine relevanten Unterschiede im Gesamt- und progressionsfreien Überleben sowie in der transplantationsassoziierten Mortalität der Subgruppen mit Deletion 17p und Deletion 11q. Die Rezidivhäufigkeit war jedoch bei Patienten mit 17p-deletierten Tumorzellen höher. Deutlich häufiger wurde bei 17p-Patienten im Rahmen der Vorbehandlungen der CD52-Antikörper Alemtuzumab angewendet, was eigenständig ebenfalls mit gehäuften Rezidiven verbunden war. Was von beiden hier jedoch der entscheidende Faktor für die vermehrten Rückfälle war, konnte mit dieser Studie nicht abschließend geklärt werden. Eine Untersuchung einer 20-Jahres-Kohorte in Kanada erbrachte ein signifikant schlechteres Ergebnis hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit für die 17p-Gruppe, während die 11q-Gruppe

keine eindeutige Beeinflussung zeigte [130]. Die Mehrzahl der CLL-Transplantationsstudien deuten jedoch an, dass keine Unterschiede im Outcome bestehen [212, 242]. Auswirkungen auf das Auftreten von Rezidiven wurden bisher allerdings kaum untersucht. Eine Arbeit von Sorrow und Mitarbeiter, in der ausschließlich dosisreduzierte Konditionierungsverfahren zum Einsatz kamen, bestätigte unsere signifikant ungünstigen Ergebnisse hinsichtlich dieses Parameters nicht [189]. Zusammenfassend scheint sich zu bestätigen, dass die allogene SZT die mit einer ungünstigen Prognose einhergehenden zytogenetischen Veränderungen wettzumachen vermag und sie stellt damit die wichtigste Therapieoption bei Patienten mit 17p-Deletion dar. Ob dabei die Rezidivhäufigkeit gegenüber anderen Chromosomenaberrationen oder gegenüber dem Vorliegen eines normalen Karyotyps erhöht ist, muss in weiteren Untersuchungen noch geklärt werden.

4.6 Komorbiditäten

Während in der hier vorliegenden Untersuchung eine Mehrzahl von 56% der Patienten beim HCT-CI-Score der high-risk-Gruppe (≥ 3 Punkte) angehörte, waren dies in vergleichbaren CLL-Transplantationsstudien jeweils deutlich weniger, z.B. 28%, 14% bzw. 3% [129, 130, 242]. Dies unterstreicht die entsprechend hohe Last an Vorerkrankungen in unserem Studienkollektiv. Eingeführt wurde dieser Score im Jahr 2005 von Sorrow und Mitarbeitern an einem Kollektiv von über 1000 Patienten mit verschiedenen hämatologischen Grunderkrankungen [210]. Damals zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber dem Charlson-Score insbesondere in der Vorhersage der transplantationsassoziierten Mortalität, aber auch des OS. Verschiedene Untersuchungen in der Folgezeit bestätigten diese Erkenntnis [211, 261-264] bzw. fanden zusätzlich auch eine gute Vorhersage bezüglich des PFS [265]. Spezifisch bei CLL angewandt, zeigte der Sorrow-Score in einigen Studien ebenfalls signifikante Einflüsse auf OS, PFS und NRM [129, 130]. Andere Studien konnten dies hingegen nicht bestätigen [212, 242]. Unsere Arbeit ergab zwar bezüglich der oben genannten 3 Parameter ein tendenziell besseres Outcome für Patienten, die auf einen Score von 2 oder weniger Punkte kamen. Statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Die Verwendung des HCT-CI bei der Therapieentscheidung bei Hochrisiko-CLL bleibt somit unklar. Zusammenfassend sollte bei Patienten mit hohen Punktwerten im HCT-CI andere Behandlungsalternativen gegenüber der allogenen SZT in die Therapieabwägung zumindest einbezogen werden. Inwieweit der HCT-CI hilft, CLL-Transplantationskandidaten besser über die Prognose im jeweiligem Einzelfall aufzuklären bleibt abzuwarten. Wir würden jedoch empfehlen den Score vor Planung dieser Therapieoption immer zu erheben.

Aufgrund der hohen Spezifität der Erkrankungen, die in den Charlson Score eingehen und der Tatsache, dass gerade solche bei SZT-Patienten die Ausnahme darstellen, erreichten lediglich 24% der Studienteilnehmer einen Punktwert von mehr als 0. Der CCI wurde ursprünglich nicht als Prognoseparameter für das Outcome nach Transplantationen, sondern als Vorhersageinstrument für die 1-Jahres-Mortalität von allgemein-internistischen Patienten entwickelt [191]. Untersuchungen zur hämatopoetischen SZT, welche die Komorbidität ihrer Studienteilnehmer unter Zuhilfenahme des CCI beschrieben, zeigten jedoch einen deutlichen Einfluss des Scores auf das OS und die NRM [266-268]. In der bisher einzigen CLL-Transplantationsstudie, die den CCI verwendete, korrelierte ein Gesamtscore ≥ 2 von anderen Variablen unabhängig mit einem kürzeren Gesamtüberleben sowie einem erhöhten Risiko für NRM [189]. Unsere Studie konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen, wobei die Aussagekraft aufgrund der geringen Studiengröße und der zusätzlich geringen Anzahl von Patienten, welche überhaupt Komorbiditäten nach dem Charlson Score aufwiesen, nicht überbewertet werden darf. Auch bei Verwendung des altersadaptierten Scores [207], ergab sich jedoch kein Trend in Richtung eines günstigeren Outcomes bei den Patienten, welche höhere Punktezahlen erhielten. Insgesamt scheint somit der HCT-CI gegenüber dem CCI in der Vorhersage des Outcome nach allogener SZT bei CLL überlegen zu sein.

Der aktuelle Therapiealgorithmus der chronisch lymphatischen Leukämie von der Deutschen Studiengruppe CLL beruht maßgeblich auf der Einschätzung der Komorbiditäten mittels CIRS. So werden Patienten mit einem CIRS-Score ≤ 6 und einer Kreatininclearance ≥ 70 ml/min als körperlich fit (go-go) bezeichnet [205, 206]. Alle anderen CLL-Erkrankten werden der slow-go-Gruppe zugeordnet. Nur für erstere Patientengruppe kommt, den oben genannten Therapieempfehlungen folgend, eine allogene SZT grundsätzlich in Betracht. In unserer Studienpopulation befanden sich jedoch 40% der Patienten unmittelbar vor der Transplantation in der Gruppe der slow-go-Patienten mit einem CIRS-Score von mehr als 6 Punkten. Diese wären nach aktueller Indikationsstellung also für eine SZT-Therapie nicht geeignet gewesen. Diese Tatsache stützt die bereits früher in dieser Arbeit geäußerte These eines verhältnismäßig stark vorerkrankten Studienkollektivs und relativiert somit das insgesamt ungünstige Outcome dieser Studie.

Hinsichtlich der Outcome-Parameter ergab sich bei uns kein signifikanter Einfluss des CIRS-Gesamtscores. Ein Trend zu mehr Rezidiven zeigte sich mit zunehmender Anzahl betroffener Organsysteme. Dieses Ergebnis bleibt in seiner Deutung jedoch unklar. Bei erhöhtem Schweregradindex, d.h. höheren Einzelscores pro betroffenem Organsystemen waren hingegen wiederum keine Auswirkungen auf das Outcome erkennbar. Bisher ist keine Anwendung des CIRS-Score zur Abschätzung der Prognose nach hämatopoetischer SZT in der Literatur beschrieben. Der CIRS-G-Score wurde ursprünglich insbesondere für ältere Patienten mit überwiegend soliden Malignomen validiert und korrelierte hierbei mit dem PFS [203, 208]. Der Score bleibt weiterhin ein gutes Instrument, um Komorbiditäten in Ihrer Gesamtheit zu erfassen. Dadurch, dass sämtliche Vorerkrankungen einfließen be-

steht jedoch die Gefahr, dass wenig bedeutende Probleme überbewertet werden, insbesondere wenn sie in vielen verschiedenen Organsystemen bestehen, und andererseits schwerwiegende Beeinträchtigungen unterschätzt werden [204]. Im Hinblick auf die Prognoseabschätzung bei geplanter allogener SZT scheint der HCT-CI auch gegenüber dem CIRS-Score überlegen.

Bei der Verteilung der Studienteilnehmer hinsichtlich des EBMT Score fällt auf, dass sich kein einziger Patient in der low-risk-Gruppe (0-3 Punkte) und lediglich 20% der Patienten in der intermediate-risk-Gruppe (4 Punkte) befanden, während die übrigen 80% als high-risk eingestuft wurden. Dies hängt neben dem oft ungünstigem Transplantationssetting speziell in dieser Studie entscheidend damit zusammen, dass die Kriterien des Scores ursprünglich für CML-Patienten entwickelt wurden [213]. Die besonderen Eigenheiten der CLL wie Auftreten im höheren Alter sowie der vergleichsweise langsam progrediente, indolente Krankheitsverlauf, führten dazu, dass, mit Ausnahme eines Patienten, allen Studienteilnehmern in den Kategorien Alter und Zeitintervall bis zur SZT 3 Punkte zugeteilt wurden. Darüber hinaus musste gegenüber der eigentlichen Fassung der Unterpunkt Krankheitsstadium auf CLL-Eigenschaften übertragen werden, wobei wir diese Modifikation von Michallet und Mitarbeitern übernahmen [215]. Hierbei wurde anstelle des Erkrankungsstadiums der Remissionsstatus unmittelbar vor der SZT herangezogen, wobei hier 64% der Studienteilnehmer aufgrund eines chemorefraktären Status 2 Punkte erhielten.

Die Ergebnisanalyse erbrachte eine signifikante prognostische Aussagekraft des EBMT Risikoscores bezüglich des OS und der NRM. Patienten mit einem Score von 5 bis 7 Punkten hatten dabei eine ungünstigere Prognose als Patienten, welche auf eine Gesamtpunktzahl von 4 kamen. Ähnliche Resultate lieferte eine große retrospektive Analyse aus dem EBMT-Register bei verschiedenen hämatologischen Grunderkrankungen, welche ebenfalls einen eindeutigen Rückgang des OS und einen Anstieg der NRM bei höheren Scores zeigte [214]. Die Rezidivhäufigkeit wurde nicht beeinflusst, was darauf zurückgeführt wurde, dass unter den 5 Parametern die in den Score eingehen, einige einen kon-, andere einen diskordanten Einfluss auf diesen Parameter hatten. Auch in der bisher einzigen CLL-spezifischen Untersuchung, bei welcher der EBMT Score erhoben wurde, konnten die Auswirkungen auf OS und NRM bestätigt werden [215]. Eine Untersuchung zur Beeinflussung der RI wurde hierbei nicht durchgeführt.

Zusammengefasst konnten wir die gute prognostische Bedeutung des EBMT Risikoscore auch bei CLL bekräftigen. Gemeinsam mit dem HCT-CI bleibt er das wichtigste Instrument unter den Komorbiditäts-Scores, um das Risiko einer allogenen SZT bei CLL und die Abwägung hinsichtlich Transplantation oder anderer wenig-invasiverer Therapiealternativen abzuschätzen. Ein Problem besteht jedoch darin, dass die Niedrigrisikogruppe aufgrund oben beschriebener Besonderheiten im EBMT-Score unterrepräsentiert bleibt und damit Differenzierungen innerhalb dieser Gruppe kaum möglich sind.

4.7 Konditionierung

Ein erheblicher Wandel bestand innerhalb der letzten beiden Jahrzehnte im Bereich der Konditionierungsregime. Inakzeptabel hohe TRM-Raten nach myeloablativen Schemata von teilweise über 40% [127, 187, 269] relativierten das regelmäßige Erreichen von kompletten Remissionen. Die Erkenntnis, dass der GvL-Effekt in beträchtlichem Ausmaß zur Eradikation der Tumorzellen beiträgt, führte zur Entwicklung dosisreduzierter Regime, mithilfe derer die TRM-Raten reduziert und Stammzelltransplantation auch älteren und morbidere Patienten zugänglich gemacht werden konnten. Erstaunlicherweise waren die Patienten in unserer Studie jedoch in der RIC- und in der MYA-Gruppe vergleichbar komorbide. Der Grund hierfür scheint insbesondere darin zu liegen, dass vor Einführung von Regimen mit reduzierter Intensität, auch ausgeprägt vorerkrankte Patienten konventionell konditioniert wurden. Die hier vorliegende Untersuchung bestätigt das Resultat einer deutlich geringeren NRM bei Wahl eines dosisreduzierten Schemas. Eine erhöhte Rezidivrate gegenüber intensivierten Regimen, wie sie in einigen Studien beobachtet wurde [123, 130] und welche durch eine unzureichende Tumorzelldestruktion erklärt werden könnte, war hier nicht zu sehen. Dies wird auch durch die Ergebnisse einer Reihe weiterer Studien gestützt, welche kein gesteigertes Rezidivaufkommen, insbesondere auch in der Untergruppe der jungen und körperlich fitten Patienten, zeigen konnten [124, 251]. Um hinsichtlich dieses Sachverhalts Klarheit zu schaffen, bedarf es Studien mit deutlich größeren Fallzahlen als die hier vorliegende und die meisten bisherigen CLL-Transplantationsstudien. Der relative Anteil an Konditionierungsregimen mit reduzierter Intensität hat aufgrund der unstrittig niedrigeren NRM in den letzten Jahren die 50%-Marke überschritten und bleibt auch aktuell noch weiter ansteigend [270].

Ein verlängertes progressionsfreies Überleben durch geringere NRM war in unserer Studie bei Verwendung von ATG im Rahmen der Konditionierung zu beobachten. Der Hauptwirkmechanismus von ATG, als ein polyklonaler Antikörper gegen humane T-Lymphozyten, beruht auf einer in-vivo T-Zell-Depletion im Blut und in lymphatischen Geweben. Ziel der Entwicklung war es unter anderem Inzidenzen und Schweregrade von GvH-Erkrankungen zu reduzieren. Daneben spielen komplexe immunmodulierende Effekte eine Rolle in der Wirkung dieses Medikaments [271, 272]. In mehreren Untersuchungen konnte eine Senkung der Inzidenz und der Ausprägung von akuten sowie chronischen GvH-Reaktionen nachgewiesen werden [273-275]. Demgegenüber stehen jedoch zahlreiche Nebenwirkungen. Neben Akutreaktionen mit Fieber, Zytopenien und Exanthemen wurde über Serumkrankheit und Nephritiden berichtet. Entscheidend für die weiterhin kontro-

vers diskutierte Rolle von ATG ist allerdings das gehäufte Auftreten von schwerwiegenden Infektion, beispielsweise mit CMV oder EBV [276]. Hinsichtlich allogener Transplantationen bei CLL liegt lediglich eine Studie vor in der die Verwendung von ATG gegenüber Verzicht auf T-Zell-Depletion untersucht wurde und in den Endpunkten PFS, RI und NRM keinen Unterschied erbrachte. Bei Gabe von Alemtuzumab zeigte sich hingegen ein ungünstigeres Outcome [218]. In unserer Studie wurde ATG in etwa der Hälfte aller RIC-SZT und bei bis auf eine Ausnahme jeder SZT mit konventioneller Konditionierung eingesetzt. Eine Abmilderung der akuten oder chronischen GvHD und eine Häufung von CMV-Reaktivierungen oder vermehrt Infekte als Todesursache wurden dabei nicht gesehen. Das bessere progressionsfreie Überleben ist aufgrund der Heterogenität der Subgruppen mit und ohne ATG nicht aussagekräftig, sollte aber dazu Anlass geben, dies in weiteren Studien zu überprüfen.

Wurde in unserer Untersuchung der CD52-Antikörper Alemtuzumab zur Konditionierung verabreicht, so ergaben sich ungünstige Ergebnisse. Die Rezidivhäufigkeit war signifikant erhöht und es zeigte sich ein Trend hin zu einem unterlegenen progressionsfreien Überleben. Dies bestätigte die ebenfalls negativen Ergebnis in der bereits oben zitierten Arbeit von Schetelig mit 44 CLL-Patienten, welche alle das zytogenetische Merkmal einer 17p-Deletion aufwiesen [218]. Als Erst- oder Zweitlinientherapie bei CLL hatte Alemtuzumab in mehreren Studien insbesondere bei Purinanalogarefraktärität und bei Vorliegen einer 17p-Deletion gute Wirksamkeit gezeigt [86, 87, 277, 278]. Im Rahmen der Konditionierung bei allogener SZT waren in der Schetelig-Studie neben der RI allerdings auch das OS und PFS signifikant schlechter. Auch andere CLL-Transplantationsstudien weisen neben vermehrten viralen und fungalen Infektionen auf einen negativen Effekt auf das Outcome hin [130, 219]. Die Ursache ist möglicherweise ein zu ausgeprägte Unterdrückung des GvL-Effekts durch den Antikörper. Aufgrund der geringen Fallzahlen sowie des retrospektiven Charakters der genannten Untersuchungen ist eine weitergehende Überprüfung dieser Ergebnisse angezeigt. Bis dahin bleibt zu fordern, intensive GvHD-Prophylaxe insbesondere mit Alemtuzumab nur mit Vorsicht anzuwenden.

4.8 Transplantation

Es konnte kein Unterschied im Outcome zwischen Familien- und Fremdspendern beobachtet werden. Bei Vorliegen von differierenden HLA-Konstellationen entsprechend der Weisdorf-Klassifikation zeigte sich hingegen ein signifikant ungünstigeres gesamtes und progressionsfreies Überleben sowie eine erhöhte rezidivfreie Mortalität. Simultane Ergebnisse lieferte eine große europäische Registerstudie [215] mit über 350 CLL-Patienten, die allogene transplantiert wurden.

Dabei wurden in 198 Fällen Stammzellen von HLA-identischen Geschwistern, 31 mal von gut-übereinstimmenden und 139 mal von nicht-übereinstimmenden Fremdspendern übertragen. Zwischen HLA-identen Geschwistern und Fremdspendern ergab sich kein Unterschied in der 5-Jahresüberlebensrate. Bei HLA-differenten Fremdspendern konnte jedoch ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben, hervorgerufen durch eine deutlich erhöhte NRM beobachtet werden. Die Rezidivrate war in den 3 Subgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die nachteiligere Prognose bei Transplantation vom HLA-differenten Fremdspender war somit am ehesten durch die transplantationsassoziierte Mortalität und nicht durch Rezidiv oder Progression der Grunderkrankung bedingt. Unsere Resultate bestätigen die Ergebnisse der EBMT-Studie und befürworten folglich den Einsatz von HLA-identischen Fremdspendern als gleichwertige Alternative zu HLA-identischen Geschwistern bei CLL-Transplantationen. Michallet und Mitarbeiter sehen zusätzlich aber auch die Verwendung von HLA-differenten Fremdspendern in klinischen Studien gerechtfertigt, wenn bei Hochrisiko-CLL kein anderer passender Spender zur Verfügung steht. Dies wird daraus abgeleitet, dass auch bei diesem Transplantations-Setting 5-Jahresüberlebensraten von 40% erzielt wurden [215].

Haploidente Spender-Empfänger-Konstellationen waren in unserer Untersuchung eine Seltenheit. Die Transplantation von einem leiblichen Kind des Patienten erbrachte zwar keinen eindeutigen Nachteil gegenüber den anderen Spender-Empfänger-Konstellationen, ein Beleg für die Allgemeingültigkeit dieser These ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen damit nicht erbracht. Studien hinsichtlich haploidenten Transplantation bei CLL sind bisher nicht existent. Als anfängliche Schwierigkeiten bei Durchführung haploidenter SZT bei anderen hämatologischen Grunderkrankungen zeigten sich hohe Inzidenzen für GvH-Reaktionen, Transplantatversagen und infektiöse Komplikationen, was in sehr hohen NRM-Raten resultierte [279-281]. Immer weiter verbesserte Mechanismen der T-Zell-Depletion führten jedoch im Laufe der Zeit zu deutlich besseren Ergebnissen [282-284]. Nachdem HLA-kompatible Familienspender in lediglich 30% der Fälle und Fremdspender in 70% der Fälle gefunden werden können [285], besteht in der haploidenten SZT nun eine echte Alternative zu anderen Therapieoptionen, wenn kein passender Spender zur Verfügung steht. Ob dies auch für CLL-Patienten gilt, sollte in zukünftigen Untersuchungen näher analysiert werden.

Mehr als die Hälfte (56%) unserer Studienteilnehmer wurde AB0-ungleich transplantiert. Dies ist nur unwesentlich höher als der Anteil an AB0-differenten Transplantationen an allen allogenen SZT bei den verschiedensten hämatologischen Grunderkrankungen, der etwa bei 40 - 50% liegt [286]. Weder Abweichungen im AB0- noch im Rhesussystem hatten in unserer Studie Auswirkungen auf das Outcome sowie auf die Zeit bis zum Neutrophilen- oder Thrombozyten-Take und auf das Auftreten und den Schweregrad der akuten GvHD. Eine deutliche Mehrzahl an Studien bestätigen diese Erkenntnis [287-291], wobei keine dieser Untersuchungen spezifisch Transplantationen bei CLL analysierte. Trotz dieser positiven Resultate bei Blutgruppen-inkompatiblen Transplantationen, sehen wir auch hier

eine enorme Bedeutung für eine geordnete Transfusionspolitik, um hämolytische Komplikationen oder das Auftreten einer Pure-Red-Cell-Aplasie zu minimieren.

Eine Mehrheit von 72% der Patienten in unserer Studie war einem manifesten Risiko für eine CMV-Infektion ausgesetzt. Dies war dann gegeben, wenn entweder der Spender oder der Empfänger oder beide seropositiv für das Zytomegalievirus waren. Von diesen Risikopatienten kam es in 56% der Fälle zu einer CMV-Reaktivierung. 11% dieser Patienten entwickelten eine CMV-Infektion. Auf das Outcome hatte das Vorliegen einer CMV-Risikokonstellation ebenso wenig eine Auswirkung wie die CMV-Reaktivierung. Jedoch zeigten die Patienten mit CMV-Risiko erstaunlicherweise seltener schwergradige Ausprägungen der akuten GvHD. Bei den Patienten, bei denen es nach der Transplantation zur CMV-Reaktivierung oder CMV-Erkrankung kam, war dieser Umstand jedoch nicht mehr zu beobachten. Eine Beeinflussung der GvHD durch CMV ist bereits seit längerem bekannt. Bisherige Untersuchungen zeigten jedoch überwiegend eine Aggravation der akuten GvHD durch die Entwicklung einer CMV-Infektion nach der Transplantation [292, 293] oder während der CMV-Replikation [294]. Andere Studien sahen hier, in Übereinstimmung mit unserer Arbeit, kein signifikanten Auswirkungen [295]. Eine Verringerung schwergradiger GvHD-Erkrankungen bei Bestehen einer CMV-Risikokonstellation ist uns jedoch aus der Literatur nicht bekannt. Die Deutung dieses Sachverhalts bleibt unklar.

Bei der Anzahl übertragener Stammzellen zeigte sich ein Trend hin zu einem besseren gesamten bzw. progressionsfreien Überleben bei höherer Menge an CD34-positiven Zellen. Das statistische Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht. Auch andere CLL-Transplantationsstudien konnten bisher keinen signifikanten positiven Einfluss einer höheren Stammzellmenge nachweisen. Weitere Transplantationsstudien, die sich nicht auf die CLL beschränkten, zeigten mehrheitlich ein besseres Engraftment – charakterisiert durch kürzeren Erholungszeiten der Blutzellen – und ein erhöhtes Risiko für eine ausgeprägte akute und chronische GvHD bei hohen CD34-Zellzahlen. Auswirkungen auf die Überlebenszeit wurden aber auch in diesen Untersuchungen nicht gefunden [272, 296-298]. Allenfalls eine zahlenmäßig kleine Untersuchung (41 Patienten) von Sohn und Mitarbeitern zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben und ein vermindertes Auftreten von Rezidiven bei hohen übertragenen Zellzahlen [299]. In unserer Arbeit konnte hinsichtlich der weiteren Untersuchungsparameter ein signifikant früherer Thrombozyten-Take bei signifikant späterem GvHD-Beginn bei höherer Zellmenge nachgewiesen werden. Chronische GvHD-Erkrankungen traten dabei etwas seltener auf. Zusammenfassend muss konstatiert werden, dass Untersuchungen zur CD34-Zellzahl bei CLL-Transplantationen nahezu komplett fehlen, insbesondere Studien mit größeren Fallzahlen. Bis diese vorhanden sind, sollten die Nachteile eines möglicherweise höheren Risikos für chronische GvHD gegenüber den Vorteilen kürzerer Aplasiezeiten abgewogen werden. Dem Resultat eines Trends hin zu Vorteilen in den Überlebenszeiten bei größeren transplantierten Zellzahlen sollte in weiteren Arbeiten unbedingt nachgegangen werden. Bis dahin bleibt zu for-

dern, die Mindestdosis nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie von $4 \times 10^6/\text{kg KG}$ CD34-positiven Zellen möglichst nicht zu unterbieten.

Mit einem Anteil von 88% war das periphere Blut des Spenders der Haupt-Entnahmeort der im Verlauf transplantierten Stammzellen. Es ergaben sich signifikant bessere Überlebenszeiten gegenüber der Verwendung von Knochenmark-Stammzellen. Aufgrund lediglich 3 vorhandener Fälle mit Knochenmark als Entnahmeort liegen hinsichtlich der Interpretation dieser Aussagen jedoch deutliche Limitationen vor. Nicht krankheitsspezifische Transplantationsstudien zeigten ein schnelleres Neutrophilen- und Thrombozyten-Engraftment sowie eine damit verbundene geringere NRM bei Verwendung peripher gewonnener Stammzellen [300-302]. Über ein dabei vermehrtes und stärker ausgeprägtes Auftreten von akuter und chronischer GvHD wurde berichtet [117, 119, 121, 303, 304]. Dieser Einfluss auf die Aplasiezeit und das Ausmaß der GvHD wurden in der hier vorliegenden Studie allerdings nicht offenbar. Unsere Patienten, bei denen Zellen aus dem Knochenmark übertragen wurden, entwickelten aber schwerere Stomatitiden und hatten vermehrt Akuttoxizitäten nach der Transplantation. Diese dürften auch der Hauptgrund für die ungünstigeren Überlebenszeiten dieser Patienten sein. Spezifisch hinsichtlich allogener SZT bei CLL wurde der Einfluss der Stammzellquelle lediglich in einer größeren Studie näher untersucht. Diese lieferte als signifikantes Resultat eine erhöhte Rezidivrate bei Verwendung von peripheren Blutstammzellen [215]. Das Ziel dieser Arbeit war jedoch der Vergleich bestimmter Spender-Empfänger-Konstellationen bezüglich HLA-Merkmalen und Verwandtschaftsverhältnissen. Dabei unterschieden sich die beiden Subgruppen mit peripherem Blut und Knochenmark als Stammzellursprung in anderen transplantationsspezifischen Parametern deutlich. Aufgrund dieser unterschiedlicher Gruppenzusammensetzung ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu deuten. Weitere Studien sind in diesem Zusammenhang aber dringend notwendig, um die Auswirkungen bei CLL genauer zu charakterisieren. Hierbei darf jedoch nicht vergessen, dass die Entnahme aus dem peripheren Blut deutlich kostengünstiger und für den Spender weniger belastend ist.

Hinsichtlich des Spendergeschlechts ergab sich in unserer Arbeit ein negativer Einfluss, wenn die Stammzellen von Frauen stammten. Dies war sowohl gegenüber männlichen Spendern mit kürzeren Überlebenszeiten verbunden als auch in der Kombination aus weiblichem Spender und männlichen Patienten gegenüber den anderen Konstellationen zusammen. Wenn nur das Geschlechtsverhältnis betrachtet wurde ergab sich keine relevante Beeinflussung. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in einer großen EBMT-Studie zur allogenen SZT bei CLL, in der das Outcome von gleich- und gegengeschlechtlichen Spender-Empfänger-Konstellationen ähnlich war [215]. Der Einfluss des Spendergeschlechts allein oder der Kombination aus weiblichem Spender bei männlichem Empfänger wurde bei CLL unseres Wissen noch nicht explizit untersucht. Somit liegen hierzu keine Vergleichswerte vor. Einige Untersuchungen bei anderen hämatologischen Grun-

derkrankungen kamen jedoch auch zu einem negativen Ergebnis insbesondere für oben genannte Geschlechtskombination [214, 305, 306]. Eine Studie aus Japan ergab hier sowohl ein signifikant kürzeres Überleben, als auch eine erhöhte rezidivfreie Mortalität, was vor allem GvHD-bedingt war [307]. Ursächlich hierfür scheinen zytotoxische T-Lymphozyten die gegen spezifische Minor-Histokompatibilitätsantigene des Y-Chromosoms gerichtet sind, was den GvL- und GvH-Effekt beeinflusst [308]. Das Spenderalter per se spielte in unserer Studie keine Rolle. Dagegen war die Altersdifferenz zwischen Spender und Empfänger in dem Sinn mit einer signifikanten Beeinflussung des Outcome verbunden, dass bessere Überlebenszeiten erstaunlicherweise dann gesehen wurden, wenn der Spender älter als der Patient war. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine neuere Arbeit aus Chicago [309]. Das Ergebnis konnte jedoch von den Autoren nicht gedeutet werden. Die deutliche Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen zeigten hier keinen Einfluss der Altersdifferenz oder ein besseres Resultat bei Verwendung jüngerer Stammzellspender [310-313]. Bezüglich CLL fehlen hierzu jedoch valide Daten und unser Ergebnis bleibt unklar.

In unserem Studienkollektiv bestand die GvHD-Prophylaxe mehrheitlich aus den Immunsuppressiva Ciclosporin A und Mycophenolatmofetil, die Ende der 1990er Jahre die konventionelle Variante mit Ciclosporin A und Methotrexat ablösten. Letztere beruhte auf einer Arbeit von Storb et. al. und bildete über viele Jahre den Standard in der Prävention vor Graft-versus-host Komplikationen [314]. Nachdem mehrere Untersuchungen eine kürzere Aplasiezeit und folglich eine geringere Frühtoxizität bei vergleichbarer GvHD-Inzidenz und vergleichbaren Outcome-Parametern bei Verwendung von MMF statt MTX zeigten [315-317], fand diese Kombination in der Folgezeit regelmäßige Anwendung. Die hier vorliegende Arbeit zeigt im Konsens mit den oben genannten Untersuchungen keinen Unterschied der beiden Medikamentenkombinationen hinsichtlich der Überlebenszeiten, ebenso wenig wie bezüglich Auftreten und Schweregrad der GvHD sowie der zeitlichen Latenz bis zum Beginn dieser Komplikation. Die Dauer des Neutrophilen-Take war bei Verwendung von CsA/MMF im Vergleich zu CsA/MTX zwar ebenfalls kürzer, der Unterschied jedoch nicht signifikant. Es zeigten sich aber signifikant geringer ausgeprägte orale Mukosiden, was vermutlich der kürzeren Aplasiezeit geschuldet ist. Neben den genannten Immunsuppressiva tragen ferner im Rahmen der Konditionierung verabreichte Antikörper wie ATG und Alemtuzumab zum Schutz vor GvH-Reaktionen bei. Zusammenfassend wurden durch Verbesserungen der GvHD-Prophylaxe in den letzten Jahrzehnten jedoch kaum niedrigere GvHD-Inzidenzen erzielt. Hier sind weiterhin erhebliche Anstrengungen notwendig, um einerseits Auftreten und Schweregrad dieser den Patienten sehr beeinträchtigenden Komplikation zu minimieren, andererseits den Erfolg der SZT und eng damit verbunden den GvL-Effekt nicht zu riskieren.

4.9 Engraftment und Ansprechen

Sämtliche Patienten, die in die Beurteilung eingingen, erreichten in unserer Studie ein komplettes hämatologisches Engraftment. In lediglich zwei Fällen kam es zu einem sekundäre Transplantatversagen. Dies scheint, auch wenn eine Bewertung aufgrund der kleinen Fallzahl schwierig ist, als quantitativ gering. Einige CLL-Transplantationsstudien hatten in der Vergangenheit eine erhöhte Rate sowohl für primäre als auch sekundäre Transplantatversagen gezeigt [127, 219, 242]. Eine Arbeitsgruppe der Britischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation untersuchte hierzu 41-CLL Patienten, die nach Alemtuzumab-basierter dosisreduzierter Konditionierung allogene transplantiert wurden [219]. Dabei ereigneten sich 3 primäre und 5 sekundäre Transplantatversagen. Die Autoren werteten dies als eine gegenüber anderen Studien bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen signifikant erhöhte Rate und als spezifisch CLL-charakteristisch. Als Ursache dafür wurde einerseits die fehlerhafte Komplementaktivität bei CLL diskutiert, welche möglicherweise dazu führt, dass der zytotoxische Effekt von Alemtuzumab verringert wurde und somit vermehrt Empfänger-T-Zellen zur Verfügung standen, welche die Transplantatabstoßung begünstigten. Andererseits scheinen bei dieser Grunderkrankung bestimmte dendritische Zellen und additive Knochenmarkelemente defekt zu sein, die ein sicheres Transplantatanwachsen fördern. Ebenfalls ein hoher Anteil an Transplantatversagen erbrachte eine Auswertung der CLL3X-Studie der Deutschen Studiengruppe CLL [242]. Insbesondere bei hochgradiger Knochenmarkinfiltration war hier das Risiko erhöht. In weiteren Arbeiten konnten diese hohen Versagensraten jedoch nicht bestätigt werden [218, 251]. Aufgrund der geringen Fallzahlen der oben aufgeführten Studien bleibt die Aussagekraft beschränkt. Ob primäre und sekundäre Transplantatversagen aufgrund krankheitsspezifischer Ursachen bei CLL vermehrt auftreten, ist somit weiterhin unklar.

Im Konsens mit den meisten CLL-Transplantationsstudien trat in unserem Kollektiv der Thrombozyten-Take zeitlich vor dem Neutrophilen-Take auf [217, 219, 251]. Die Länge der neutropenen Phase hatte dabei keine Auswirkung auf das Outcome. Beim Thrombozyten-Take ergab sich jedoch erstaunlicherweise ein signifikanter Einfluss. So waren sowohl das gesamte als auch das progressionsfreie Überleben länger bei kürzerer Thrombozytopeniedauer. Dieses Ergebnis muss im Rahmen der geringen Studiengröße allerdings zurückhaltend interpretiert werden. Gut untersuchte Faktoren, die eine Verringerung der thrombozytären und neutrophilen Erholungszeit bewirken sind die dosisreduzierte Konditionierung im Vergleich zu konventionellen Verfahren sowie die Verwendung von peripheren Blutstammzellen gegenüber Knochenmark [318-323]. In unserer Untersuchung hatten diese beiden Parameter jedoch keinen relevanten Einfluss. Dagegen war eine hohe Anzahl an Vorbehandlungen mit einer prolongierten Zytopenie verbunden. Die Ursache hierfür könnte in der stärker ausgeprägten Vorschädigung der Knochenmark-Stromazellen liegen, welche für das Anwachsen des Transplantats eine große Bedeutung besitzen. Hinsichtlich des Thrombozyten-Take führten auch HLA-Inkompatibilitäten und eine geringe Menge an übertragenen CD34-postiven

Stammzellen zu einer deutlichen Verlängerung. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten sowie dem Schweregrad von akuten und chronischen GvH-Reaktionen bestand nicht. Vergleichbare Ergebnisse bei allogenen SZT bei CLL liegen nicht vor, da Untersuchungen hierzu weitgehend fehlen. Eine große italienische Studie hingegen analysierte Einflüsse auf das thrombozytäre Engraftment bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen [324]. Hierbei zeigte sich in Übereinstimmung mit unserer Arbeit ein signifikanter Einfluss der übertragenen Stammzellmenge auf die Rekonstruktion der Thrombopoese. Dieser war auch schon früher gesehen worden [325, 326]. Bei Dominietto war dieser Einfluss jedoch nur in der Subgruppe der myeloablativ konditionierten Patienten evident, während er bei dosisreduziertem Regime nicht auftrat. Dies wird von den Autoren auf die parallel erhöhte T-Zell-Dosis sowie das Fehlen von Stromazellen im peripher gewonnen Material zurückgeführt. Die Stromazellen hätten diesbezüglich einen fördernden Effekt auf das Anwachsen des Transplantats. Als Fazit scheint insbesondere der Thrombozyten-Take ein guter Parameter für das hämatologische Engraftment zu sein. Ob eine kürzere Thrombozytopeniedauer, wie in unserer Studie beobachtet, mit einem besseren Überleben verbunden ist, muss in weiteren Transplantationsstudien zur CLL eruiert werden.

4.10 Gesamtüberleben

Unsere retrospektive Analyse über die ersten beiden Dekaden der Nutzung der allogenen Stammzelltransplantation bei CLL am Klinikum München-Großhadern, erbrachte eine 1-, 2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate von 62%, 41% bzw. 16%. Anerkannte CLL-Transplantations-Studien zeigen hier mehrheitlich ein weitaus günstigeres Outcome mit 2-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 51% bis 63% und 5-Jahres-Überlebensraten von 32% bis 55% [127, 129, 130, 212, 215, 217, 219, 243, 245]. Die Hauptursache hierfür ist im vergleichsweise häufigen Vorkommen ungünstiger Prognosefaktoren in unserem Patientenkollektiv zu sehen.

In den bisherigen CLL-Transplantationsstudien kristallisierten sich die folgenden Parameter als wichtigste Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben heraus: Remissionsstatus vor der Transplantation, Patientenalter zum Transplantationszeitpunkt, Anzahl verabreichter Vortherapien, Auftreten bzw. Schweregrad einer aGvHD, HCT-CI-Score, CCI, EBMT-Risikoscore, HLA-Übereinstimmung, Zytogenetik und Radikalität des Konditionierungsregimes. Hierbei ist zu beachten, dass einige dieser Faktoren lediglich in bestimmten Untersuchungen eine Einflussnahme hinsichtlich des OS zeigten, in anderen Arbeiten diesbezüglich jedoch ohne Bedeutung waren. Mit lediglich 36% der Patienten mit chemosensitiver Erkrankung wies unser Kollektiv einen deutlich ungünstigeren Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation auf als vergleichbare Studien. Auch waren mit Aus-

nahme der Arbeiten der Vancouver-Gruppe [130] und der deutschen CLL3X-Studie [242] mehr Vortherapien durchgeführt worden und zytogenetische Merkmale mit ungünstiger Prognose wurden häufiger gefunden. Darüber hinaus waren die Patienten unserer Studie mit vergleichsweise ausgeprägten Komorbiditäten belastet. So wurden bezüglich des HCT/CI-Score 56% der Patienten der Hochrisikogruppe zugeordnet. Weitere Untersuchungen, die diesen Risikoscore ebenfalls erhoben, zeigten hier Raten zwischen 3% und 28% [129, 130, 242]. Hinsichtlich des EBMT-Scores erreichten 80% unserer Patienten 5 oder mehr Punkte. Im Vergleich hierzu waren dies in der großen EBMT-Registerstudie, die diesen Score erstmals für CLL einführte, lediglich 65% [215]. Bezüglich des Charlson-Komorbiditätsindex, welcher bestimmte, ausgewählte Krankheitsentitäten erfasst, war unser Kollektiv sogar besser als in der einzige Vergleichsstudie [189]. Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der SZT sowie der Anteil HLA-differenter Spender waren dem anderer Studien ähnlich. Die akute GvHD trat in unserer Arbeit häufiger (92%) als auch in schwererer Ausprägung (46% Grad III-IV) auf. Zusammenfassend lässt sich das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit als äußerst komorbide, chemorefraktär, ausgeprägt vorththerapiert und mit hohem zytogenetischen Risiko vorbelastet beschreiben, womit die ungünstigen Überlebenszeiten zumindest teilweise erklärt werden können.

4.11 Progression und Rezidive

Die deutlich niedrigeren Rezidivraten gegenüber autologen Transplantationsformen zeichnen die allogene SZT als bisher einzige, kurative Therapieoption bei CLL aus. Die Grundlagen hierfür bilden insbesondere der Einfluss des GvL-Effekts sowie die sehr sichere Tumorfreiheit des Transplantats. Dennoch erbrachte unsere Studie eine approximierte 3-Jahres-Rezidivrate von 31%. Autoren anderer CLL-Transplantationsstudien liefern jedoch vergleichbare 3-Jahres-Werte zwischen 10% und 46% [212, 217, 251]. Der Zeitpunkt der Manifestation des Rezidivs war mit 22 Monaten nach der SZT etwas später als in entsprechenden Untersuchungen, wo im Median lediglich 5 bis 12 Monate verstrichen [217-219]. Ein sehr frühes Auftreten von Progressionen (vor Tag 100) wurde in unserer Studie nicht gesehen und scheint auch im Allgemeinen selten zu sein. Eine Untersuchung an der Universität Michigan zeigte hierbei keine Unterschiede in den Progressionsraten hinsichtlich des Konditionierungsregimes. In beiden Gruppen traten Rezidive fast ausnahmslos nach Tag 100 auf [124].

Risikofaktoren für erhöhte Rezidivraten scheinen sehr vielfältig zu sein. Frühere Studien berichteten über eine erhöhte Rückfallwahrscheinlichkeit unter Verwendung von Konditionierungsregimen mit reduzierter Intensität [189]. Dies konnte in unserem Fall nicht bestätigt werden. Auch die oben genannte Arbeit der Michi-

gan-Gruppe bestätigt unser Ergebnis. Es war keine erhöhte Rezidivhäufigkeit unter dosisreduzierten Verfahren zu verzeichnen [124]. Erhöhte NRM-Raten tragen ohnehin dazu bei, dass myeloablative Regime immer weniger Einsatz finden. Signifikant weniger Rezidive zeigten sich in unserer Arbeit bei Vorliegen einer klinisch relevanten und auch schwer ausgeprägten akuten GvHD. Ein analoger Trend bestand bei schwerer chronischer GvHD. Ergebnisse einer großen retrospektiven EBMT-Studie von 2008 wurden hiermit erhärtet [218]. Dort erlitten Patienten, die eine akute oder chronische GvHD – unabhängig vom Schweregrad – entwickelten, weniger Rezidive. Die Ursache dürfte in der stärkeren Ausprägung des GvL-Effekts bei diesen Patienten liegen. Folgerichtig führte die Verwendung von Alemtuzumab, als sehr potentes Mittel zur GvHD-Suppression, im Rahmen der Konditionierung oder vorher, zu einer Erhöhung der Rezidivrate. Auch dieser negative Effekt des CD52-Antikörpers auf die Rezidivhäufigkeit war in der Schetelig-Studie beschrieben worden. In einer anderen Arbeit aus British Columbia war kürzlich dargelegt worden, dass bei Einsatz von Alemtuzumab zur Konditionierung weniger häufig komplette Remissionen nach SZT erreicht wurden [130]. Weiterhin trugen in unserer Untersuchung eine hohe Anzahl an Vorbehandlungen, ein lange zeitliche Latenz bis zu Durchführung der Transplantation sowie das Vorliegen einer 17p-Deletion in den Tumorzellen zur Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit bei, während Spender-Empfänger-Konstellationen hinsichtlich der HLA-Gene oder Verwandtschaftsverhältnisse keinen Einfluss zeigten. Den Einfluss vorheriger Chemotherapien zeigen auch Arbeiten von Schetelig und Valkova [218, 251]. In letzter tschechischer monozentrischer Studie waren auch zytogenetische Parameter untersucht worden. Hier zeigte sich keine signifikante Auswirkung auf das Auftreten von Rezidiven, wobei jedoch lediglich eine Gruppe mit erhöhtem Risiko (Deletion 17p und/oder Deletion 11q) gegenüber anderen chromosomalen Aberrationen verglichen wurde. Bei Verwendung dieser Gruppeneinteilung konnte bei uns ebenfalls kein signifikanter Wert erreicht werden. Ferner bleibt zu konstatieren, dass bei Patienten mit 17p-Deletion die SZT median erst 80,5 Monate nach Diagnosestellung durchgeführt wurde, während bei den übrigen Patienten 52,5 Monate vergingen. Inwieweit hier eine gegenseitige Abhängigkeit der Parameter 17p-Deletion, Vortherapien und Zeitdauer bis zur SZT im Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit vorliegt und welcher dieser Faktoren den bestimmenden Einflussparameter darstellt, ist mit unserer Studie nicht eindeutig zu klären. Zusammenfassen scheinen die wichtigsten Risikofaktoren für Rezidive nach allogener SZT bei CLL eine intensive Vorbehandlung, die Verwendung von Alemtuzumab im Rahmen der Konditionierung und mild verlaufende akute und chronische GvH-Reaktionen zu sein.

Die Gesamtüberlebenszeit war bei den Patienten, die ein Rezidiv ihrer CLL entwickelten, erstaunlicherweise gegenüber den anderen Patienten nicht eingeschränkt. Dies hat seine Gründe einerseits in der zumindest teilweisen Wirksamkeit neuer Strategien der Rezidivbehandlung in der Post-Transplantations-Phase. Hierzu zählen neben einer erneuten allogenen SZT die Anwendung von Donor-lymphozyteninfusionen sowie bi-spezifischer CD3xCD20-Antikörper. Anderer-

seits spielte die in unserer Studie beträchtlich hohe transplantationsassoziierte Mortalität hierfür eine Rolle.

4.12 Todesursachen und NRM

Durch besseres Management von Komplikationen, wie GvHD und Infektionen, und durch Verwendung dosisreduzierter Konditionierungsregime gelang in den letzten Jahren ein gewisse Reduktion der regimeassoziierten Mortalität. Dennoch ist diese auch gegenwärtig anderen Therapieformen bei hämatopoetischen Grunderkrankungen weit überlegen, und bestimmt das Mortalitätsrisiko der allogenen SZT sowie die subjektiven Befürchtungen der Patienten vor dieser Behandlungsform. In einer sehr großen EBMT-Registerstudie wurden folgende 4-Jahres-NRM-Raten beobachtet: niedrig-maligne NHL 38%, intermediäre NHL 42%, hoch-maligne NHL 33% und Hodgkin-Lymphom 52% [327]. Transplantationsstudien bei CLL erbrachten 2-Jahres-NRM-Raten von 15% bis 26% nach dosisreduzierter Konditionierung [123, 189, 219, 243, 328, 329] sowie von 25% bis 28% bei Studien, die myeloablative und dosisreduzierte Regime in unterschiedlichen Anteilen beinhalteten [128, 218]. Nach 5 Jahren ergaben sich NRM-Raten von 36% bis 47% [127, 128, 130]. Die Ergebnisse der bisherigen CLL-Transplantationsstudien liegen folglich, wenn auch kein exakter Vergleich möglich ist, in etwa im Bereich der NRM-Rate für niedrig-maligne NHL der EBMT-Registerstudie. In unserer Studie zeigte sich jedoch eine deutlich höhere rezidivfreie Mortalität von 40% nach 2 Jahren sowie 57% nach 5 Jahren. Die frühe 100-Tage-NRM hingegen war mit 5% vergleichbar mit anderen Studien, wobei hier die Werte zwischen 2% und 17% weit gestreut lagen [124, 189, 212, 218, 219, 242, 245].

Die GvHD, eine der bedeutendsten Komplikationen nach allogener SZT, hatte in unserer Untersuchung einen bedeutenden Einfluss auf die rezidivfreie Mortalität. Sowohl das Vorliegen einer klinisch relevanten als auch einer schwergradigen akuten GvHD sowie die Entwicklung einer schwergradigen chronischen GvHD waren signifikant mit einer erhöhten NRM verbunden. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine kleine Studie der Universität Prag, die Risikofaktoren und Outcome von 30 Patienten, die zwischen 2000 und 2009 konsekutiv bei CLL allogene transplantiert wurden, analysierte. Das Vorliegen sowohl einer akuten als auch einer chronischen GvHD, verglichen jeweils mit deren Absenz, führte zu einer signifikant erhöhten NRM [251]. Bei hämatologischen Grunderkrankungen im Allgemeinen ist der Zusammenhang zwischen GvHD und NRM gut untersucht. Eine Studie aus Washington kommt zu dem Schluss, dass 75% der transplantationsassoziierten Mortalität auf GvH-Reaktionen basiert [330]. Ein weiterer Faktor, welcher in unserer Studie mit einer signifikant erhöhten NRM einherging, war die Verwendung eines myeloablativen Konditionierungsregimes. Diese bereits seit

vielen Jahren bekannte Tatsache bildete den Hauptgrund für die Entwicklung dosisreduzierter Verfahren und wird hierdurch auch speziell für CLL bestätigt. Auch HLA-Disparität gemäß Weisdorf-Klassifikation führte in unserem Kollektiv zu gesteigerter NRM, während zwischen HLA-identischen Familienspendern und Fremdspendern kein relevanter Unterschied auftrat. Analoge Ergebnisse hatte die bislang größte CLL-Transplantationsstudie geliefert, welche 368 EBMT-registrierte Patienten erfasste [215]. Hier wurde ebenfalls ein verlängertes Gesamtüberleben bei HLA-Identität nachgewiesen, das hauptsächlich auf einer geringeren NRM basierte. Auf die Rezidivwahrscheinlichkeit hatte die Kompatibilität der HLA-Merkmale keinen Einfluss. Weiterhin wurde in dieser Studie die gute Aussagekraft des EBMT-Risikoscores bezüglich der NRM deutlich gemacht, wobei signifikante Unterschiede für Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von 1 bis 3, 4, 5 und 6 bis 7 Punkten bestanden. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden bei uns 2 Gruppen gebildet mit 1 bis 4 und 5 bis 7 Punkten. Auch bei uns zeigte sich eine signifikante Auswirkung auf die NRM in der Art, dass Patienten mit hohem Risikoscore eine erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität aufwiesen. Ebenfalls waren, wie weiter oben bereits beschrieben, die Verwendung von ATG im Rahmen der Konditionierung und die Konstellation aus weiblichem Patienten bei männlichem Stammzellspender mit einer erhöhten NRM verbunden. Die Anwendung von ATG, welche vorrangig der GvHD-Prophylaxe dient, führte in vielen Untersuchungen bei verschiedenen hämatologischen Grunderkrankungen zu einer Verringerung sowohl akuter als auch chronischer GvH-Reaktionen [273-275]. Über diesen Mechanismus sollte der Einsatz dieses Medikaments eigentlich zu einer geringeren Mortalität führen. Daneben war es aber in einigen Untersuchungen zu einer Erhöhung der Infektionsrate und zur gehäuften Ausbildung anderer Erkrankungen gekommen, was diesen Effekt teilweise zu Nichte machte oder sogar umkehrte [276]. In unserer Arbeit entwickelten die Patienten, welche ATG erhielten, in etwas gleich häufig eine chronische GvHD, während der Schweregrad der akuten GvHD im Gegensatz zu Patienten ohne ATG-Anwendung sogar erhöht war.

Weshalb unser Kollektiv diese, verglichen mit anderen CLL-Transplantationsstudien, hohe NRM zeigte, kann nicht gänzlich geklärt werden. Sicherlich spielt jedoch das Vorliegen eines hohen Maßes an Risikofaktoren eine große Rolle. So bestand, wie oben bereits genannt, einer hoher Anteil chemorefraktärer Erkrankungen zum Zeitpunkt der Transplantation. Die Patienten waren ausgeprägt vorthapiert und hinsichtlich des HCT/CI deutlich komorbide. Akute und chronische Graft-versus-Host-Erkrankungen traten nicht nur öfter als in Vergleichsstudien auf, sondern waren auch stärker ausgeprägt. Insbesondere der letzte Punkt scheint von bedeutender Relevanz, da GvHD und NRM unstrittig miteinander verbunden sind. Warum aber unser Patientengut derart häufig und hochgradig GvH-Reaktionen entwickelte ist unklar. Weiterhin wiesen unsere Patienten einen mit median 6 Punkten relativ hohen EBMT-Risikoscore auf.

Infektionen stellten mit 64% aller rezidivfreien Todesfälle in unsere Studie eine auffällig häufige Todesursache dar. Bei CLL im Allgemeinen sind etwa 50% aller Todesfälle durch Infektionen bedingt [331]. Diese hohe Rate ist einerseits krankheitsspezifisch [332]. Hierbei spielen Faktoren wie Hypogammaglobulinämie, defekte T- und NK-Zellfunktion, Neutropenie und defiziente Komplementaktivität eine Rolle. Andererseits tragen therapiebedingte Faktoren zu infektiösen Komplikationen bei. Beispielsweise führt der CD52-Antikörper Alemtuzumab über eine T-Zell-Depletion zu einer verzögerten Immunrekonstruktion nach SZT. Eine britische Studie mit 41 allogenen transplantierten CLL-Patienten, welche eine dosisreduzierte Konditionierungsbehandlung mit Alemtuzumab erhielten, kam zu dem Ergebnis einer mit median 9 Monaten deutlich verzögerten CD4-Zell-Regeneration [219]. Bei anderen Grunderkrankungen war dieses Zeitintervall auch für myeloablative Regime erheblich geringer [333, 334]. Infektionen zeigten sich auch in vergleichbaren CLL-Transplantationsstudien als führende Ursache für die rezidivfreie Mortalität [129, 212, 217]. Dabei bleibt zu bemerken, dass überwiegend auch Todesfälle durch GvH-assoziierte Infekte, das heißt Infektionen bei gleichzeitigem Vorliegen einer floriden GvH-Erkrankung als infektiöse Todesursachen gewertet wurden. Als relativ seltene Krankheitsentitäten kamen in unserer Untersuchung ein EBV-Enzephalitis und eine progressive multifokale Leukenzephalopathie durch das JC-Virus als Todesursache vor.

4.13 Komorbiditäten/Komplikationen

4.13.1 Akuttoxizität

Der Bearman-Score misst die 28-Tage-Frühtoxizität, die durch die Transplantation inklusive Konditionierung verursacht wird. Auf GvHD oder infektiösen Ursachen beruhende Komplikationen gingen dabei nicht in die Bewertung ein [225]. Zu einer deutlichen Reduktion dieser Frühtoxizität führte in den vergangenen Jahren die Einführung von dosisreduzierten Konditionierungsregimen [335, 336]. Auch in unserem Kollektiv zeigte sich analog eine höhere kumulative Toxizität bei Anwendung myeloablativer Regime. Einen deutlichen Einfluss auf die transplantationsassoziierte Toxizität hatte auch der Status der Grunderkrankung bei Transplantation. Chemorefraktäre Patienten erzielten höhere Punktezahlen im Bearman-Score. Schon in den initialen Studien von Bearman und Mitarbeitern war ein signifikant häufigeres Auftreten von Grad-III/IV-Toxizitäten bei fortgeschrittenen Stadien der Grunderkrankung beobachtet worden, was schließlich in die Forderung mündete, die SZT im Therapiekonzept möglichst früh in Betracht zu ziehen [225, 226]. Dem entspricht auch die bei uns beschriebene Häufung von Grad-III/IV-Toxizitäten bei intensiv vorthera-pierten Patienten. Die aktuellen Therapie-

empfehlungen der DSGCLL tragen diesen Erkenntnissen bereits Rechnung, indem bei körperlich fitten Patienten mit Hochrisiko-CLL die allogene SZT bereits nach einer initialen Chemo- oder Chemoimmuntherapie gefordert wird [337]. Weiterhin war auch die Verwendung von Knochenmark als Stammzellquelle mit vermehrter Toxizität verbunden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass diese Patienten ausnahmslos Standard-Konditionierungsregime erhielten und stark vorththerapiert (≥ 5 Vorththerapien) waren, was dieses Ergebnis beeinflusst haben könnte. Erhöhte Frühtoxizität selbst verringerte das gesamte und progressionsfreie Überleben signifikant. Nach unserem Kenntnisstand wurde der Bearman-Score erstmals bei einer CLL-Transplantationsstudie zur Beschreibung der regimeassoziierten Toxizität angewendet. Das Instrument scheint uns für diesen Zweck geeignet, muss aber in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen evaluiert werden.

4.13.2 Spezifische Frühkomplikationen

Die orale Mukositis stellt eine der häufigsten und bedeutendsten Komplikationen vieler zytostatischer Behandlungsformen dar. Eine große Anzahl an Patienten leiden unter deren physischen und psychischen Folgen. Die wichtigsten Beeinträchtigungen dabei sind Schmerzen, Dysphagie, die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung und deren Komplikationen sowie ein erhöhtes Risiko für mukosale und systemische Infektionen durch die defekte Schleimhautbarriere. Die Lebensqualität ist eingeschränkt und Krankenhausaufenthalte verlängert [338-342]. Während das Vorkommen relevanter oraler Mukositiden nach Polychemotherapie mit 5 bis 15% [343] und nach autologer SZT mit 35 bis 75% [344, 345] angegeben wird, ist die Inzidenz nach allogener SZT mit 75 bis 100% am höchsten, wobei Unterschiede je nach Krankheitsentität, Konditionierungsregime und Transplantationsverfahren bestehen [346-348]. In unserem Kollektiv entwickelten 76% der Patienten eine orale Mukositis. Signifikant häufiger war die Komplikation nach myeloablativer Konditionierung. Auch traten dabei stärker ausgeprägte Verlaufsformen auf. Letztere waren auch bei Verwendung von Knochenmark-Stammzellen gegenüber peripheren Blutstammzellen signifikant häufiger. Die stärkere Ausprägung bei Anwendung konventioneller Konditionierungsverfahren wurde bereits mehrfach berichtet [317, 349, 350]. Auch der Einfluss des Stammzellursprungs ist ein anerkannter Parameter. Der Vorteil der G-CSF mobilisierten peripheren Stammzellen wird hier vor allem durch das schnellere Engraftment von Neutrophilen und Thrombozyten erklärt [116]. Weitere Arbeiten stellten insbesondere orale Hygienemaßnahmen als weiteren wichtigen Einflussparameter heraus, welcher auch die Infektionsrate verringerte [351-353]. Hierzu wurden in unserer Untersuchung jedoch keine Daten erhoben. Die bisher einzige allogene CLL-Transplantationsstudie, die das Auftreten oraler Mukositiden erfasste, zeigte eine relativ geringe Inzidenz von nur 44% aller Patienten. Eine schwergradige Ausprägung entsprechend einem WHO-Grad von III oder IV war bei lediglich 6% der

Fälle beobachtet worden [242]. Auch in unserer Studie war die Notwendigkeit einer parenteralen Nahrungszufuhr mit 8% der Patienten eher gering. Ob insgesamt von einer krankheitsspezifisch eher mild verlaufenden oralen Mukositis bei allogener SZT bei CLL ausgegangen werden kann, muss aber erst noch in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

Quantitative Aussagen über das Auftreten der Lebervenenverschlusskrankheit nach allogener SZT bei CLL aufgrund mangelnder Untersuchungen sowie der geringen Fallzahlen bisheriger Arbeiten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Lediglich eine Arbeitsgruppe der Universität Michigan erfasste diese Krankheitsentität im oben genannten Setting. Hierbei wurden 50 CLL-Patienten evaluiert, wobei 29 ein konventionelles, die übrigen 21 Patienten ein dosisreduziertes Konditionierungsregime verabreicht bekamen. Es ereigneten sich 5 Fälle einer VOD, welche ausnahmslos nach myeloablativen Verfahren auftraten [124]. Daten zur VOD bei anderen hämatologischen Grunderkrankungen offenbarten ebenfalls Hochdosis-Konditionierungsregime insbesondere mit Ganzkörperbestrahlung als signifikanten Risikofaktor. Weiterhin scheinen Methotrexat als GvHD-Prophylaxe sowie HLA-Disparität zwischen Spender und Empfänger die Krankheitswahrscheinlichkeit zu erhöhen [140, 354, 355]. In unserer Studie kam es lediglich einmal zu einer VOD. Auch in unserem Fall ging eine myeloablative Konditionierung mit einer 12 Gray Ganzkörperbestrahlung der Transplantation voraus. Die GvHD-Prophylaxe bei diesem Patienten enthielt Methotrexat. Die Relevanz der VOD dürfte durch vermehrte Anwendung von Konditionierungsregimen mit reduzierter Intensität und der moderneren Substanzen zur Minimierung von GvH-Reaktionen abnehmen.

Auch hinsichtlich der Hämorrhagischen Zystitis gibt es bisher keine quantitativen Daten bezüglich spezifisch bei CLL durchgeführter allogener Stammzelltransplantation. In unserem Kollektiv wurde diese Komplikation in 12% der Fälle diagnostiziert. Dies deckt sich mit größeren Untersuchungen, welche eine Inzidenz zwischen 11% und 29% bei Patientenpools mit verschiedenen hämatologischen Grunderkrankungen zeigten [154-156]. Aufgrund der geringen Fallzahl sind unsere Ergebnisse hier jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Auffällig war dabei, dass die „early onset“ Form der HC nicht vorkam. Diese beruht auf toxischen Konditionierungseffekten, welche zu Schädigungen am Urothel führen. Prophylaktische Maßnahmen wie Hyperhydratation und die intravenöse Gabe von Mesna scheinen hier gute Erfolge zu zeigen. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer HC im Allgemeinen stellten sich in den letzten Jahren insbesondere die Verwendung von Fremdspendern und die Entwicklung einer schwergradigen akuten oder chronischen GvHD heraus [157, 158, 356, 357]. Eine größere retrospektive asiatische Studie mit 210 Patienten unterschiedlicher Krankheitsentitäten, erbrachte insbesondere eine Assoziation zwischen der „late onset“ Form der HC und schweren GvH-Reaktionen. Die „late onset“ Form ist oft multifaktoriell bedingt, wobei jedoch virale Infektionen (häufig Humane Papillomaviren Typ BK oder JC) die entscheidende Rolle spielen. Die Autoren folgern, dass ein Großteil dieser Blasenent-

zündungen eine Manifestationsform der GvHD darstellen könnte [358]. Ausgeprägte GvH-Erkrankungen und Stammzellübertragung vom unverwandten Fremdsponder waren auch in unserer Arbeit bei einer Mehrzahl der HC-Patienten vorhanden. Ob diese Kriterien jedoch auch signifikante Risikofaktoren bei CLL-Transplantationen darstellen, muss in zukünftigen größeren Untersuchungen geklärt werden. Ebenso sollte eruiert werden, inwieweit Patienten mit Vorliegen dieser Risikoparameter von einer antivirale Prophylaxe profitieren.

Transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathien traten in unserer Studie bei zwei Patienten auf. Diese SZT-Komplikation wurde erstmals 1980 im Rahmen einer Kasuistik thematisiert [359]. Es folgten weitere Fallberichte und kleinere Studien einzelner Transplantationszentren, denen die intravaskuläre Bildung von Thromben in der Mikrozirkulation gemeinsam war. Die Inzidenzangaben differierten dabei sehr weit von 0 bis 74% [150, 360-363]. Ursächlich hierfür sind das Fehlen eindeutiger Diagnosekriterien sowie die oftmals schwierige differentialdiagnostische Abgrenzung. Anämie und Thrombozytopenie werden auch bei verzögertem Engraftment oder im Zusammenhang mit knochenmarktoxischen Medikamenten, Infektionen oder einer GvHD gesehen [364]. Ein Anstieg der Laktatdehydrogenase als Ausdruck der mikroangiopathischen Gewebshypoxämie oder eine Hyperbilirubinämie ist auch bei Leberzelluntergang zu erwarten. Dieser kann beispielsweise konditionierungsbedingt, durch Infektionen, GvHD oder durch VOD verursacht sein. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer TA-TMA wird in mehreren Studien Ciclosporin A eine bedeutende Funktion zugeschrieben [361, 362]. So fanden sich bei Vorliegen klinischer Zeichen einer Mikroangiopathie signifikant erhöhte CsA-Serumspiegel und allein Dosisreduktionen oder Absetzen reichten gelegentlich aus, um die Symptome zu bessern [365, 366]. Andererseits wurde auch bei Patienten, die mit CsA nach soliden Organtransplantation behandelt wurden, eine erhöhte TA-TMA-Rate gesehen [367]. Aktuelle Untersuchungen zeigen auch für das chemisch und pharmakologisch verwandte Tacrolimus einen Zusammenhang mit erhöhten TA-TMA-Inzidenzen [368, 369]. Daten hinsichtlich des Auftretens von TA-TMA nach allogener SZT bei CLL liegen bisher nicht vor.

4.13.3 GvHD

In zahlreichen Studien wurden bereits Risikofaktoren für das Auftreten sowohl von akuten [280, 370-372] als auch von chronischen GvH-Reaktionen [373, 374] identifiziert. Der überwiegende Teil dieser Untersuchungen betrachtete Patientenkollektive, die sich aus unterschiedlichen Relativanteilen hämatologischer Grunderkrankungen zusammensetzten. Den verhältnismäßig größten Anteil bildeten akute Leukämien, CML und myelodysplastische Syndrome. Dabei zeigten sich

diagnoseabhängig einerseits abweichende Inzidenzen für das Auftreten der GvHD sowie teilweise auch divergierende Risikofaktoren. So erbrachte eine große, unizentrische Studie aus Seattle mit 2941 Patienten ein niedrigeres Risiko für klinisch relevante akute und chronische GvH-Erkrankungen für CML-Patienten im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen [375]. Einige vorherige Arbeiten hatten jedoch, davon abweichend, einen negativen Einfluss der Diagnose CML gezeigt [372, 373, 376]. Angaben über das Auftreten der akuten GvHD in CLL-spezifischen Transplantationsstudien streuen zwischen 33% und 55% für klinisch relevante Akutreaktionen (Schweregrade II bis IV) und 7% bis 14% für hochgradige Ausprägungen (Schweregrade III und IV) [217, 218, 242, 251]. Dementgegen zeigten sich bei uns auffallend hohe Raten mit 60% bzw. 48%. Diese waren auch getrennt hinsichtlich der Intensität des Konditionierungsregimes betrachtet höher als in Vergleichsstudien. Auch der Anteil derer, die eine chronische GvHD entwickelten, war mit 64% aller diesbezüglich evaluierbaren Patienten erstaunlich hoch. Letzteres deckt sich jedoch mit anderen CLL-Transplantationsstudien, welche chronische GvH-Erkrankungen bei 41% bis 76% der Studienteilnehmer beobachteten [130, 217, 218, 242, 251]. Eine aktuelle schwedische Arbeit ergab ebenfalls eine hohe Inzidenz chronischer GvH-Erkrankungen bei CLL als Grunderkrankung. Die Autoren unterstreichen die Bedeutung der chronischen GvH-Reaktion als Ausdruck des GvL-Effekts und die damit verbundene niedrige Rezidivhäufigkeit [377]. Ob die chronische GvHD bei CLL gegenüber anderen Grunderkrankungen tatsächlich häufiger auftritt und was die Ursachen dafür sind, muss in der Folgezeit weiter analysiert werden.

Hinsichtlich der Risikofaktoren, welche das Auftreten von GvH-Erkrankungen begünstigen, traten in den bisherigen Untersuchungen uneinheitliche Ergebnisse auf. Auch ist noch unklar, ob und inwieweit sich diese je nach Grunderkrankung unterscheiden. Die oben bereits zitierte Arbeit mit knapp 3000 Patienten identifizierte folgende Parameter als Risikofaktoren für eine akute GvHD der Schweregrade II bis IV: Einsatz von Ganzkörperbestrahlung bei der Konditionierung und weibliches Spendergeschlecht bei männlichem Patienten. Das GvH-Risiko war hingegen vermindert bei Verwendung von ATG, bei HLA-identischem Geschwister als Spender und wie bereits beschrieben bei CML als Grunderkrankung [375]. Ein ähnliches Resultat bezüglich ATG hatte zuvor bereits eine schwedische Untersuchung gezeigt. Dabei wurde allerdings die Verwendung von hohen und niedrigen Dosen dieses Antikörpers gegeneinander verglichen, während Patienten, die kein ATG erhielten, nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Die Anwendung geringer Mengen ATG war mit einem erhöhten Risiko für eine klinisch relevante aGvHD verbunden [378]. Ferner konnte bereits gezeigt werden, dass ATG auch einen protektiven Effekt auf die Entwicklung chronischer GvH-Formen hat [275, 375]. Die Wirkung des ATG auf die akute GvHD kann durch T-Zell-Depletion oder zumindest durch eine Verhinderung der Aktivierung der Spender-T-Zellen erklärt werden. Die Expansion aktivierter T-Zellen trägt wesentlich zur Zytokinausschüttung bei, welche zur Gewebeschädigung in Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt führt und somit die akute GvHD bedingt. Der Wirkmechanismus hinsichtlich

der chronischen GvHD ist unklar, könnte aber durch eine verminderte Schädigung des Thymus während der klinisch aktiven akuten GvHD hervorgerufen werden, wodurch die angemessene negative Selektion unerwünschter T-Zellen aufrecht erhalten werden kann [379, 380]. In unserer Untersuchung und einer weiteren CLL-Transplantationsstudie [218] konnten GvH-Erkrankungen durch Verwendung von ATG nicht signifikant vermindert werden. Die bekannten, potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen des Antikörpers wurden kaum beobachtet. So bleibt abzuwarten, zu welchem Ergebnis weitere Studien zu diesem vielversprechenden Medikament führen. Als anderer, die akute GvHD betreffender Risikofaktor, ist die Anzahl der übertragenen Stammzellen [378, 381]. Die Erklärung scheint einfach. Die Menge an CD34-positiven Progenitorzellen korreliert mit den im Transplantat übertragenen T-Zellen. Letztere spielen, wie oben beschrieben, eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der akuten GvH-Reaktion. In unserem Patientenkollektiv war die Stammzellmenge jedoch kein signifikanter GvH-Risikofaktor. Demgegenüber war jedoch ein Trend zu einem längeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben zu beobachten. Weitere Transplantationsstudien zeigten ein besseres Engraftment sowie eine kürzere Zeitdauer bis zum Take der neutrophilen Granulozyten bei Übertragung hoher CD34-Zellzahlen. Ob neben der Forderung einer Minstdosis der Stammzellmenge auch eine Maximaldosis zweckmäßig ist, um schwergradige GvH-Reaktionen zu minimieren, muss in der Folge eruiert werden. Der einzige, statistisch signifikante Risikofaktor für eine erhöhte Inzidenz klinisch relevanter, akuter GvH-Reaktionen in unserer Studie war die Anwendung eines dosisreduzierten Konditionierungsregimes. Dies erstaunt, da zwei frühere CLL-Transplantationsstudien ein genau gegensätzliches Resultat erbrachten. Dort waren nach myeloablativen Regimen häufiger akute GvH-Erkrankungen und in einem Fall auch chronische GvH-Erkrankungen beobachtet worden [251, 382]. Das Ergebnis konnte von den Autoren nicht schlüssig gedeutet werden. Das Auftreten chronischer GvH-Reaktionen war bei uns signifikant gehäuft bei jüngere Patienten. Schwere Verlaufsformen kamen vermehrt bei günstiger Zytogenetik, bei wenig komorbiden Patienten und bei Fehlen einer Risikokonstellation hinsichtlich des CMV-Status vor. Diese Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl der Arbeit mit Vorsicht zu interpretieren. Weitere Untersuchungen bezüglich der Risikofaktoren chronischer GvH-Reaktionen und insbesondere bei CLL-Erkrankung liegen bisher kaum vor. Diese Untersuchungen sind für die Zukunft zu fordern, um hierzu Klarheit zu verschaffen.

5 Zusammenfassung

Die CLL ist eine in sich heterogene, nosologische Entität mit sehr variablen klinischen Manifestationsformen. Während bei einer großen Mehrheit der Patienten ein indolenter Verlauf überwiegt, haben es die in den letzten Jahrzehnten gefundenen, prognostischen Parameter ermöglicht, die Patienten herauszufiltern, welche mit einer aggressiven Erkrankung und einer ungünstigen Prognose zu rechnen haben. Insbesondere für letztere scheint die allogene SZT eine vielversprechende Alternative gegenüber der klassischen Immunchemotherapie darzustellen. Aufgrund der nachgewiesenen Effektivität des GvL-Effekts, wurde diese Therapiemodalität in den letzten Jahren durch Verwendung dosisreduzierter Konditionierungsregime auch älteren und komorbideren Patienten zugänglich. Aufgrund der noch relativ jungen Geschichte allogener Transplantationen bei CLL und der geringen Patientenzahlen, die hierfür in der Vergangenheit in Frage kamen, sind bisher verhältnismäßig wenig Daten zu dieser Therapieform vorhanden.

Die hier vorliegende Arbeit untersuchte retrospektiv das Outcome von 25 Patienten, welche sich am Klinikum der LMU München bei CLL oder verwandten Entitäten einer allogenen HSZT unterzogen (1995 – 2010). Zur Beurteilung des Outcome wurden gemäß aktuellen EBMT-Empfehlungen die Parameter OS, PFS, RI und NRM definiert. Besonderer Beachtung kam in dieser Studie den Komorbiditäten der Patienten zu. Zur Beschreibung dieser wurden nach Literaturrecherche CIRS, Charlson-Score, HCT-CI und EBMT-Risikoscore als geeignet erachtet.

Das mediane Patientenalter bei Transplantation lag bei 52 Jahren. 72% der Patienten hatten ungünstige zytogenetische Merkmale (del 17p und/oder del 11q). Bei 94% war der IGHV-Status unmutiert. Insgesamt erfüllte eine deutlich Mehrheit von 91% des Studienkollektivs die Kriterien für eine Hochrisiko-Erkrankung. Median waren vor der SZT bereits vier verschiedene Therapiemodalitäten durchgeführt worden. Das Konditionierungsregime war in 52% der Fälle dosisreduziert, in 48% myeloablativ. 20% der Patienten konnten nicht HLA-identisch transplantiert werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach SZT betrug 3,1 Jahre. Hierbei entwickelten 60% der Patienten eine klinisch relevante akute GvHD. Eine chronische GvHD trat in 64% der Fälle auf, wobei diese mehrheitlich schwer ausgeprägt war. Eine schwer ausgeprägte Akuttoxizität der ersten 28 Tage nach SZT gemessen anhand des Bearman-Scores wurde bei 16% der Patienten beobachtet. Die Rate für das Ein-, Zwei- und Fünfjahresgesamtüberleben lag bei 62%, 41% bzw. 16%. Folgende Parameter hatten einen signifikanten Einfluss auf das Outcome: Eine lange Zeitspanne zwischen ED und SZT sowie intensive Vorbehandlung waren mit signifikant reduziertem OS, PFS und erhöhter NRM verbunden. Eine kurze LVZ führte zu besserem OS. Hohe Punktwerte im EBMT-Risikoscore beeinflussten OS und NRM negativ. Bei Vorliegen von HLA-Identität gemäß Weisdorf-

Klassifikation waren OS, PFS und NRM besser. Die Konstellation weiblicher Spender und männlicher Empfänger führte zu geringerem OS und erhöhter NRM. Bei Verwendung von Stammzellen, die aus dem peripheren Blut des Spenders gewonnen wurden, waren OS und PFS besser. Die Ein- und Zweijahresrate für Rezidive lag bei 12% bzw. 20%. Signifikante Einflussfaktoren auf die Rezidivhäufigkeit waren: Verwendung von Alemtuzumab im Rahmen der Vortherapie und Vorliegen einer 17p-Deletion (erhöhte RI) sowie Entwicklung einer klinisch relevanten oder schwergradigen akuten GvHD (erniedrigte RI). Unter den transplantationsassoziierten Todesursachen führten Infektion mit 61%, während auf GvHD 23% entfielen. Die Ein-, Zwei- und Fünfjahresraten für NRM waren 25%, 40% bzw. 57%.

Unsere Ergebnisse bekräftigen die herausragende Bedeutung der allogenen SZT im Rahmen der CLL-Therapie als einzige kurative Behandlungsoption mit relativ geringer Rezidivrate und somit sicherer, langfristiger Krankheitskontrolle. Diese positive Tatsache wird jedoch durch eine hohe rezidivfreie Mortalität erkauft, welche in unserer Untersuchung weit höher ausfiel als in bisherigen Vergleichsstudien. Grund hierfür ist insbesondere das hinsichtlich der Risikofaktoren sehr vorbelastete Patientenkollektiv. Als wichtige Einflussfaktoren auf das Outcome nach der SZT kristallisierten sich die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Durchführung der SZT sowie die Intensität der Vorbehandlungen heraus. Dies untermauert die Forderung, die allogene SZT bei geeigneten Patienten so früh wie möglich ins Therapiekonzept zu integrieren und dafür erforderliche Maßnahmen nicht zu verzögern. Unter den Risiko- und Komorbiditätsscores erlaubte besonders der noch relativ junge und einfach zu erhebende CLL-adaptierte EBMT-Score eine gute Prognoseabschätzung. Dieser sollte somit standardmäßig bei Therapieabwägungen erhoben und mit in die Beurteilung einbezogen werden. Weiterhin unklar bleibt die Rolle von Alemtuzumab und ATG, die zur GvHD-Prophylaxe in bestimmten Fällen in die Konditionierungsbehandlung integriert wurden. ATG konnte zwar akute und chronische GvH-Erkrankungen nicht verhindern, war aber mit einem besseren progressionsfreien Überleben und einer geringeren NRM vergesellschaftet. Unter Alemtuzumab fiel hingegen eine signifikant erhöhte Rezidivrate auf.

6 Literaturverzeichnis

1. Swerdlow, S.H., et al., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. WHO Classification of Tumours, Volume 22008.
2. Fuchs, R., J. Panse, and D. Haase. *Chronische lymphatische Leukämie*. [cited 2013].
3. Hallek, M. and B. Emmerich, *Chronische lymphatische Leukämie/lymphoplasmozytoides Lymphom*, in *Kompendium Internistische Onkologie*, H.-J. Schmoll, K. Höffken, and K. Possinger, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg. p. 2845-2886.
4. Diem, H. and R. Hinzmann. *Der Sysmex Scientific Kalender 2007*. 2007 [cited 2013].
5. Gerard-Marchant, R., et al., *Letter: Classification of non-Hodgkin's lymphomas*. *Lancet*, 1974. 2(7877): p. 405-8.
6. Harris, N.L., et al., *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. *Blood*, 1994. 84(5): p. 1361-92.
7. Owen, R.G., et al., *Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia*. *Semin Oncol*, 2003. 30(2): p. 110-5.
8. Hallek, M., et al., *Lymphoplasmozytisches Lymphom/Makroglobulinämie Waldenström*, in *Kompendium Internistische Onkologie*, H.J. Schmoll, K. Höffken, and K. Possinger, Editors. 2006, Springer: Berlin, Heidelberg.
9. Engelhard, M., et al., *Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Immunocytoma (LP-IC): Clinical and Prognostic Relevance of this Distinction*. *Leukemia & Lymphoma*, 1991. 5(s1): p. 161-173.
10. Papamichael, D., et al., *Immunocytoma: a retrospective analysis from St Bartholomew's Hospital-1972 to 1996*. *J Clin Oncol*, 1999. 17(9): p. 2847-53.
11. Flinn, I.W., et al., *Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin*. *Blood*, 2000. 96(9): p. 2981-6.
12. Mahlmann, S., *Haarzell-Leukämie*. 2011: p. <http://www.onkodin.de/e2/e68956/e69753/>.

13. Eichhorst, B., M. Hallek, and M. Dreyling, *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v162-4.
14. Dores, G.M., et al., *Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology*. Br J Haematol, 2007. 139(5): p. 809-19.
15. Zenz, T., et al., *From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. Nat Rev Cancer, 2010. 10(1): p. 37-50.
16. Fingerle-Rowson, G. and M. Hallek, *Neue Therapiestrategien bei chronischer lymphatischer Leukämie*. Onkologe, 2003. 9: p. 199-206.
17. Chiorazzi, N., K.R. Rai, and M. Ferrarini, *Chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2005. 352(8): p. 804-15.
18. Caligaris-Cappio, F. and P. Ghia, *Novel insights in chronic lymphocytic leukemia: are we getting closer to understanding the pathogenesis of the disease?* J Clin Oncol, 2008. 26(27): p. 4497-503.
19. Cimmino, A., et al., *miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. 102(39): p. 13944-9.
20. Brown, L.M., et al., *Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota*. Cancer Res, 1990. 50(20): p. 6585-91.
21. Zheng, T., et al., *Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia*. J Occup Environ Med, 2002. 44(5): p. 469-74.
22. Miligi, L., et al., *Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study*. Am J Ind Med, 2003. 44(6): p. 627-36.
23. Glass, D.C., et al., *Leukemia risk associated with low-level benzene exposure*. Epidemiology, 2003. 14(5): p. 569-77.
24. Blair, A., et al., *Chemical exposures and risk of chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 2007. 139(5): p. 753-61.
25. Landgren, O., et al., *Patterns of autoimmunity and subsequent chronic lymphocytic leukemia in Nordic countries*. Blood, 2006. 108(1): p. 292-6.
26. Linet, M.S., et al., *Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis*. Br J Haematol, 2007. 139(5): p. 672-86.
27. Theml, H., *Die chronische lymphatische Leukämie*, in *Blut und Blutkrankheiten. Teil 6, Leukämien*, H. Begemann, Editor 1978, Springer: Berlin. p. 519-619.

28. Hansen, M.M., *Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time.* Scand J Haematol Suppl, 1973. 18: p. 3-286.
29. Boggs, D.R., et al., *Factors influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia.* Am J Med, 1966. 40(2): p. 243-54.
30. Hiddemann, W., *[Chronic lymphatic leukemia. Current status and perspectives].* Internist (Berl), 1993. 34(6): p. 534-41.
31. Engelhard, M., et al., *Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Immunocytoma (LP-IC): Clinical and Prognostic Relevance of this Distinction.* Leuk Lymphoma, 1991. 5(No. s1): p. 175-178.
32. Montserrat, E., et al., *Chronic lymphocytic leukemia in early stage: "Smoldering" and "active" forms,* in *Chronic lymphocytic leukemia. Scientific advances and clinical developments*, B.D. Cheson, Editor 1993, Marcel Dekker, Inc.: New York. p. 281-296.
33. de Lima, M., et al., *Chronic lymphocytic leukemia in the young patient.* Semin Oncol, 1998. 25(1): p. 107-16.
34. Theml, H., *Chronische lymphatische Leukämie im klassischen Sinne (B-CLL),* in *Klinische Hämatologie*, H. Begemann and J. Rastetter, Editors. 1993, Thieme: Stuttgart. p. 716-756.
35. Ahmed, S., et al., *Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia.* Cancer, 2003. 98(9): p. 1912-7.
36. Berkman, N., et al., *Pulmonary involvement as the major manifestation of chronic lymphocytic leukemia.* Leuk Lymphoma, 1992. 8(6): p. 495-9.
37. Molica, S., *Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment.* Leuk Lymphoma, 1994. 13(3-4): p. 203-14.
38. Diehl, L.F. and L.H. Ketchum, *Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia.* Semin Oncol, 1998. 25(1): p. 80-97.
39. Abeloff, M.D. and L. Waterbury, *Pure red blood cell aplasia and chronic lymphocytic leukemia.* Arch Intern Med, 1974. 134(4): p. 721-4.
40. Casadevall, N., C. Lacombe, and B. Varet, *[Erythroblastopenia: chronic idiopathic or associated with chronic lymphoid leukemia. Value of cultures of erythroblastic progenitors and therapeutic strategy].* Presse Med, 1993. 22(23): p. 1079-86.
41. De Rossi, G., et al., *Incidence and prognostic significance of autoantibodies against erythrocytes and platelets in chronic lymphocytic leukemia (CLL).* Nouv Rev Fr Hematol, 1988. 30(5-6): p. 403-6.

42. Baer, M.R., R.S. Stein, and E.N. Dessypris, *Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome*. Cancer, 1985. 56(12): p. 2865-9.
43. Tsimberidou, A.M., et al., *Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation*. J Clin Oncol, 2006. 24(15): p. 2343-51.
44. Travis, L.B., et al., *Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia*. J Natl Cancer Inst, 1992. 84(18): p. 1422-7.
45. Hallek, M., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines*. Blood, 2008. 111(12): p. 5446-56.
46. Cheson, B.D., et al., *National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment*. Blood, 1996. 87(12): p. 4990-7.
47. Dohner, H., et al., *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2000. 343(26): p. 1910-6.
48. Binet, J.L., et al., *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*. Cancer, 1981. 48(1): p. 198-206.
49. Rai, K.R., et al., *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1975. 46(2): p. 219-34.
50. Montserrat, E., et al., *Natural history of chronic lymphocytic leukemia: on the progression and progression and prognosis of early clinical stages*. Nouv Rev Fr Hematol, 1988. 30(5-6): p. 359-61.
51. International Workshop on CLL, *Chronic lymphocytic leukaemia: proposals for a revised prognostic staging system*. Br J Haematol, 1981. 48(3): p. 365-7.
52. Rundles, R.W. and J.O. Moore, *Chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 1978. 42(2 Suppl): p. 941-5.
53. Jaksic, B. and B. Vitale, *Total tumour mass score (TTM): a new parameter in chronic lymphocyte leukaemia*. Br J Haematol, 1981. 49(3): p. 405-13.
54. Mandelli, F., et al., *Prognosis in chronic lymphocytic leukemia: a retrospective multicentric study from the GIMEMA group*. J Clin Oncol, 1987. 5(3): p. 398-406.
55. Molica, S., *Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients*. Leuk Lymphoma, 2006. 47(8): p. 1477-80.
56. Shanafelt, T.D., et al., *Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 2010.

57. Van Bockstaele, F., B. Verhasselt, and J. Philippe, *Prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive review*. Blood Rev, 2009. 23(1): p. 25-47.
58. Rozman, C. and E. Montserrat, *Chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 1995. 333(16): p. 1052-7.
59. Molica, S., et al., *Timing of diagnosis and lymphocyte accumulation patterns in chronic lymphocytic leukemia: analysis of their clinical significance*. Eur J Haematol, 1990. 44(5): p. 277-81.
60. Mauro, F.R., et al., *Prognostic value of bone marrow histology in chronic lymphocytic leukemia. A study of 335 untreated cases from a single institution*. Haematologica, 1994. 79(4): p. 334-41.
61. Bergmann, M. and B. Eichorst, *Elevated thymidine kinase and short lymphocyte doubling time in combination with unfavourable cytogenetics or unmutated IgVH status are strong predictors for high individual risk for rapid disease progression in patients with B-CLL in Binet stage A: An interim report from the CLL1 Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG)*. Blood, 2003. 102(abstr 2464).
62. Engelhard, M., et al., *Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Immunocytoma (LP-IC): Clinical and Prognostic Relevance of this Distinction*. Leuk Lymphoma, 1991. 5(s1): p. 161-173.
63. Hallek, M., et al., *Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma*. Leuk Lymphoma, 1996. 22(5-6): p. 439-47.
64. Oscier, D.G., et al., *Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12*. Br J Haematol, 1997. 98(4): p. 934-9.
65. Hallek, M., et al., *Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999. 93(5): p. 1732-7.
66. Molica, S. and A. Alberti, *Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 1987. 60(11): p. 2712-6.
67. Montserrat, E., et al., *Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance*. Br J Haematol, 1986. 62(3): p. 567-75.
68. Montserrat, E., et al., *Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults*. Blood, 1991. 78(6): p. 1545-51.
69. Christiansen, I., C. Sundstrom, and T.H. Totterman, *Elevated serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) closely reflect tumour burden in chronic B-lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 1998. 103(4): p. 1129-37.

70. Matthews, C., et al., *Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression*. Eur J Haematol, 2006. 77(4): p. 309-17.
71. Bergmann, M.A., et al., *Prospective Evaluation of Prognostic Parameters in Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of the CLL1-Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG)*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2007. 110(11): p. 625-.
72. Terrin, L., et al., *Telomerase expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia predicts survival and delineates subgroups of patients with the same igVH mutation status and different outcome*. Leukemia, 2007. 21(5): p. 965-72.
73. Roos, G., et al., *Short telomeres are associated with genetic complexity, high-risk genomic aberrations, and short survival in chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2008. 111(4): p. 2246-52.
74. Kini, A.R., N.E. Kay, and L.C. Peterson, *Increased bone marrow angiogenesis in B cell chronic lymphocytic leukemia*. Leukemia, 2000. 14(8): p. 1414-8.
75. Aguayo, A., et al., *Clinical relevance of intracellular vascular endothelial growth factor levels in B-cell chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2000. 96(2): p. 768-70.
76. Ferrajoli, A., et al., *High levels of vascular endothelial growth factor receptor-2 correlate with shortened survival in chronic lymphocytic leukemia*. Clin Cancer Res, 2001. 7(4): p. 795-9.
77. Byrd, J.C., S. Stilgenbauer, and I.W. Flinn, *Chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: p. 163-83.
78. Juliusson, G., et al., *Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities*. N Engl J Med, 1990. 323(11): p. 720-4.
79. Oscier, D.G., et al., *Correlation of chromosome abnormalities with laboratory features and clinical course in B-cell chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 1990. 76(3): p. 352-8.
80. Dohner, H., et al., *Chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukemia: reassessment based on molecular cytogenetic analysis*. J Mol Med, 1999. 77(2): p. 266-81.
81. Hamblin, T.J., et al., *Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999. 94(6): p. 1848-54.
82. Hallek, M. and B. Emmerich, *Chronische lymphatische Leukämie*. 4. Auflage ed2009, Bremen, London, Boston: UNI-MED. 121.

83. Kristinsson, S.Y., et al., *Improved survival in chronic lymphocytic leukemia in the past decade: a population-based study including 11,179 patients diagnosed between 1973-2003 in Sweden*. *Haematologica*, 2009. 94(9): p. 1259-65.
84. Zent, C.S., et al., *Early treatment of high-risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab*. *Cancer*, 2008. 113(8): p. 2110-8.
85. Stilgenbauer, S., et al., *Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*. *J Clin Oncol*, 2009. 27(24): p. 3994-4001.
86. Lozanski, G., et al., *Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions*. *Blood*, 2004. 103(9): p. 3278-81.
87. Hillmen, P., et al., *Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2007. 25(35): p. 5616-23.
88. Eichhorst, B.F., et al., *First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2009. 114(16): p. 3382-91.
89. Eichhorst, B., et al., *Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2011. 22 Suppl 6: p. vi50-4.
90. Hallek, M., *Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013. 2013: p. 138-50.
91. Byrd, J.C., et al., *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. *N Engl J Med*, 2013. 369(1): p. 32-42.
92. Goede, V., et al., *Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions*. *N Engl J Med*, 2014.
93. Furman, R.R., et al., *Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*. *N Engl J Med*, 2014.
94. Scheffold, C., W.E. Berdel, and J. Kienast, *Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation in Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 540-562.
95. Krause, D.S., et al., *CD34: structure, biology, and clinical utility*. *Blood*, 1996. 87(1): p. 1-13.

96. Siena, S., et al., *Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy*. J Clin Oncol, 2000. 18(6): p. 1360-77.
97. Yin, A.H., et al., *AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells*. Blood, 1997. 90(12): p. 5002-12.
98. Asahara, T., C. Kalka, and J.M. Isner, *Stem cell therapy and gene transfer for regeneration*. Gene Ther, 2000. 7(6): p. 451-7.
99. Thomas, E.D., et al., *Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy*. N Engl J Med, 1957. 257(11): p. 491-6.
100. Barr, R.D., J. Whang-Peng, and S. Perry, *Hemopoietic stem cells in human peripheral blood*. Science, 1975. 190(4211): p. 284-5.
101. Richman, C.M., R.S. Weiner, and R.A. Yankee, *Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man*. Blood, 1976. 47(6): p. 1031-9.
102. Duhrsen, U., et al., *Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients*. Blood, 1988. 72(6): p. 2074-81.
103. Hoglund, M., et al., *Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and nonglycosylated G-CSF in healthy volunteers--a comparative study*. Eur J Haematol, 1997. 59(3): p. 177-83.
104. Cashen, A., et al., *A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. 14(11): p. 1253-61.
105. Jakimiuk, B., B. Mroczko, and M. Szmitkowski, *[Stem cell factor (SCF) in clinical practice]*. Przegl Lek, 2003. 60(10): p. 663-7.
106. Matthes, G., et al., *Durchführung präparativer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten – Empfehlungen zur präparativen Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)**. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2007. 34(5): p. 367-374.
107. Gluckman, E., et al., *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling*. N Engl J Med, 1989. 321(17): p. 1174-8.
108. Vilmar, K., K.D. Bachmann, and R. Kurth, *Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB = Cord Blood)*. Dtsch Arztebl, 1999. 96(19): p. 1297-1304.
109. Gluckman, E., *Hematopoietic stem-cell transplants using umbilical-cord blood*. N Engl J Med, 2001. 344(24): p. 1860-1.

110. Mayani, H. and P.M. Lansdorp, *Biology of human umbilical cord blood-derived hematopoietic stem/progenitor cells*. Stem Cells, 1998. 16(3): p. 153-65.
111. Barker, J.N., et al., *Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy*. Blood, 2005. 105(3): p. 1343-7.
112. de Lima, M., et al., *Transplantation of ex vivo expanded cord blood cells using the copper chelator tetraethylenepentamine: a phase I/II clinical trial*. Bone Marrow Transplant, 2008. 41(9): p. 771-8.
113. Kelly, S.S., et al., *Ex vivo expansion of cord blood*. Bone Marrow Transplant, 2009. 44(10): p. 673-81.
114. Gratwohl, A., et al., *Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003*. Bone Marrow Transplant, 2005. 36(7): p. 575-90.
115. Link, H., et al., *[Transplantation of hematopoietic stem cells. I: Definitions, principle indications, complications]*. Med Klin (Munich), 1997. 92(8): p. 480-91, 505.
116. Schmitz, N., et al., *Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients*. Lancet, 1996. 347(8998): p. 353-7.
117. Takami, A., et al., *Chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood and bone marrow stem cell transplants: a single center experience*. Haematologica, 2002. 87(6): p. 664-6.
118. Ustun, C., et al., *A retrospective comparison of allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation results from a single center: a focus on the incidence of graft-vs.-host disease and relapse*. Biol Blood Marrow Transplant, 1999. 5(1): p. 28-35.
119. Cutler, C., et al., *Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2001. 19(16): p. 3685-91.
120. Flowers, M.E., et al., *Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial*. Blood, 2002. 100(2): p. 415-9.
121. Remberger, M., et al., *Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors*. Blood, 2005. 105(2): p. 548-51.
122. Ottinger, H.D., et al. *Dritter Deutscher Konsensus zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation*. 2005 [cited 2010 29.07.]; Available from: http://www.dgiev.de/data/Konsensus_Version_AugustFinal_2005.pdf.

123. Dreger, P., et al., *Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis*. *Leukemia*, 2005. 19(6): p. 1029-33.
124. Peres, E., et al., *Reduced intensity versus full myeloablative stem cell transplant for advanced CLL*. *Bone Marrow Transplant*, 2009. 44(9): p. 579-83.
125. Kolb, H.J. and E. Mischak-Weissinger, *[Cell therapy of hematological neoplasms]*. *Internist (Berl)*, 2001. 42(10): p. 1374-83.
126. Pinana, J.L., et al., *MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings*. *Bone Marrow Transplant*, 2010.
127. Pavletic, S.Z., et al., *Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(24): p. 5788-94.
128. Toze, C.L., et al., *Myeloablative allografting for chronic lymphocytic leukemia: evidence for a potent graft-versus-leukemia effect associated with graft-versus-host disease*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. 36(9): p. 825-30.
129. Sorrow, M.L., et al., *Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning*. *J Clin Oncol*, 2008. 26(30): p. 4912-20.
130. Toze, C.L., et al., *Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: outcome in a 20-year cohort*. *Br J Haematol*, 2012.
131. Bellm, L.A., et al., *Patient reports of complications of bone marrow transplantation*. *Support Care Cancer*, 2000. 8(1): p. 33-9.
132. Vokurka, S., et al., *Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2*. *Bone Marrow Transplant*, 2009. 44(9): p. 601-5.
133. Vokurka, S., et al., *Oropharyngeal mucositis pain treatment with transdermal buprenorphine in patients after allogeneic stem cell transplantation*. *J Pain Symptom Manage*, 2010. 39(6): p. e4-6.
134. Forbes, G.M., et al., *Liver disease complicating bone marrow transplantation: a clinical audit*. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995. 10(1): p. 1-7.
135. Kim, B.K., et al., *Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study*. *Bone Marrow Transplant*, 2000. 26(2): p. 193-7.

136. DeLeve, L.D., H.M. Shulman, and G.B. McDonald, *Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)*. Semin Liver Dis, 2002. 22(1): p. 27-42.
137. Copelan, E.A., et al., *Busulfan levels are influenced by prior treatment and are associated with hepatic veno-occlusive disease and early mortality but not with delayed complications following marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2001. 27(11): p. 1121-4.
138. Jones, R.J., et al., *Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation*. Transplantation, 1987. 44(6): p. 778-83.
139. Carreras, E., et al., *Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood, 1998. 92(10): p. 3599-604.
140. McDonald, G.B., et al., *Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients*. Ann Intern Med, 1993. 118(4): p. 255-67.
141. Locasciulli, A., et al., *Predictability before transplant of hepatic complications following allogeneic bone marrow transplantation*. Transplantation, 1989. 48(1): p. 68-72.
142. Bearman, S.I., *Veno-occlusive disease of the liver*. Curr Opin Oncol, 2000. 12(2): p. 103-9.
143. Pihusch, R., et al., *Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients*. Transplantation, 2002. 74(9): p. 1303-9.
144. Nurnberger, W., et al., *Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation*. Ann Hematol, 1997. 74(5): p. 221-4.
145. Maiolino, A., et al., *Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria*. Bone Marrow Transplant, 2003. 31(5): p. 393-7.
146. Spitzer, T.R., *Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2001. 27(9): p. 893-8.
147. Afessa, B., et al., *Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166(5): p. 641-5.
148. Robbins, R.A., et al., *Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients*. Am J Med, 1989. 87(5): p. 511-8.
149. Lewis, I.D., T. DeFor, and D.J. Weisdorf, *Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy*. Bone Marrow Transplant, 2000. 26(5): p. 539-43.

150. Ruutu, T., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. Br J Haematol, 2002. 118(4): p. 1112-9.
151. Carreras, E., *Early Complications after HSCT*, in *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*, J. Apperley, et al., Editors. 2008. p. 180-197.
152. Clark, J.G., et al., *NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation*. Am Rev Respir Dis, 1993. 147(6 Pt 1): p. 1601-6.
153. Fukuda, T., et al., *Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Blood, 2003. 102(8): p. 2777-85.
154. Xu, L.P., et al., *Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease*. Chin Med J (Engl), 2007. 120(19): p. 1666-71.
155. Tsuboi, K., et al., *Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2003. 32(9): p. 903-7.
156. Seber, A., et al., *Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT*. Bone Marrow Transplant, 1999. 23(1): p. 35-40.
157. Silva Lde, P., et al., *Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type*. Haematologica, 2010. 95(7): p. 1183-90.
158. El-Zimaity, M., et al., *Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: donor type matters*. Blood, 2004. 103(12): p. 4674-80.
159. Einsele, H., et al., *Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. Ann Hematol, 2003. 82 Suppl 2: p. S175-85.
160. Cordonnier, C., *Infections after HSCT*, in *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*, J. Apperley, et al., Editors. 2008. p. 198-217.
161. Barnes, D.W., J.F. Loutit, and H.S. Micklem, *"Secondary disease" of radiation chimeras: a syndrome due to lymphoid aplasia*. Ann N Y Acad Sci, 1962. 99: p. 374-85.

162. van Bekkum, D.W., M.J. de Vries, and D. van der Waay, *Lesions characteristic of secondary disease in germfree heterologous radiation chimeras*. J Natl Cancer Inst, 1967. 38(2): p. 223-31.
163. Billingham, R.E., *Reactions of grafts against their hosts*. Science, 1959. 130: p. 947-53.
164. Billingham, R.E., *The biology of graft-versus-host reactions*. Harvey Lect, 1966. 62: p. 21-78.
165. Krenger, W., G.R. Hill, and J.L. Ferrara, *Cytokine cascades in acute graft-versus-host disease*. Transplantation, 1997. 64(4): p. 553-8.
166. Reddy, P., *Pathophysiology of acute graft-versus-host disease*. Hematol Oncol, 2003. 21(4): p. 149-61.
167. Reddy, P. and J.L. Ferrara, *Immunobiology of acute graft-versus-host disease*. Blood Rev, 2003. 17(4): p. 187-94.
168. Holler, E., *Cytokines, viruses, and graft-versus-host disease*. Curr Opin Hematol, 2002. 9(6): p. 479-84.
169. Goulmy, E., et al., *Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation*. N Engl J Med, 1996. 334(5): p. 281-5.
170. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(12): p. 945-56.
171. Devergie, A., *Graft versus host disease*, in *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation - Revised Edition* 2008. p. 218-35.
172. Einsele, H. and L. Kanz, *[Allogeneic transplantation of stem cells]*. Internist (Berl), 1999. 40(12): p. 1249-56.
173. Schmidt, H. and K. Buhrmann, *Spätkomplikationen nach Chemotherapie bei onkologischen Patienten*. Onkologe, 1998(4): p. 351-361.
174. Socie, G., et al., *Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation*. Blood, 2003. 101(9): p. 3373-85.
175. Tichelli, A., C.P. Schwarze, and G. Socie, *Long term survivorship, general health status, quality of life and late complications after HSCT*, in *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*, J. Apperley, et al., Editors. 2008. p. 236-253.
176. Sutherland, H.J., et al., *Quality of life following bone marrow transplantation: a comparison of patient reports with population norms*. Bone Marrow Transplant, 1997. 19(11): p. 1129-36.

177. Curtis, R.E., et al., *Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study*. Blood, 1999. 94(7): p. 2208-16.
178. Witherspoon, R.P., et al., *Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia*. N Engl J Med, 1989. 321(12): p. 784-9.
179. Bhatia, S., et al., *Malignant neoplasms following bone marrow transplantation*. Blood, 1996. 87(9): p. 3633-9.
180. Zutter, M.M., et al., *Secondary T-cell lymphoproliferation after marrow transplantation*. Am J Clin Pathol, 1990. 94(6): p. 714-21.
181. Curtis, R.E., et al., *Solid cancers after bone marrow transplantation*. N Engl J Med, 1997. 336(13): p. 897-904.
182. Ades, L., P. Guardiola, and G. Socie, *Second malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: new insight and current problems*. Blood Rev, 2002. 16(2): p. 135-46.
183. Schleuning, M., et al., *Hämatopoetische Stammzelltransplantation, in Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*, W. Hiddemann and T. Haferlach, Editors. 2003, W. Zuckschwerdt Verlag: München. p. 169-184.
184. Davies, S.M., et al., *Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program*. Blood, 2000. 96(13): p. 4096-102.
185. Petersdorf, E.W., et al., *Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient*. Blood, 1998. 92(10): p. 3515-20.
186. Pavletic, Z.S., et al., *Outcome of allogeneic stem cell transplantation for B cell chronic lymphocytic leukemia*. Bone Marrow Transplant, 2000. 25(7): p. 717-22.
187. Esteve, J., et al., *Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: different outcome after autologous and allogeneic transplantation and correlation with minimal residual disease status*. Leukemia, 2001. 15(3): p. 445-51.
188. Ritgen, M., et al., *Graft-versus-leukemia activity may overcome therapeutic resistance of chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status: implications of minimal residual disease measurement with quantitative PCR*. Blood, 2004. 104(8): p. 2600-2.
189. Sorrow, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2005. 23(16): p. 3819-29.

190. Kolb, H.J., et al., *Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients*. Blood, 1995. 86(5): p. 2041-50.
191. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. 40(5): p. 373-83.
192. Zenz, T., et al., *Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy*. Blood, 2012. 119(18): p. 4101-7.
193. Dreger, P., et al., *Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus*. Leukemia, 2007. 21(1): p. 12-7.
194. Stilgenbauer, S. and T. Zenz, *Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010. 2010: p. 481-8.
195. Rai, K.R. and E. Montserrat, *Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia*. Semin Hematol, 1987. 24(4): p. 252-6.
196. Wierda, W.G., et al., *Characteristics associated with important clinical end points in patients with chronic lymphocytic leukemia at initial treatment*. J Clin Oncol, 2009. 27(10): p. 1637-43.
197. Linn, B.S., M.W. Linn, and L. Gurel, *Cumulative illness rating scale*. J Am Geriatr Soc, 1968. 16(5): p. 622-6.
198. Miller, M.D., et al., *Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale*. Psychiatry Res, 1992. 41(3): p. 237-48.
199. Parmelee, P.A., I.R. Katz, and M.P. Lawton, *The relation of pain to depression among institutionalized aged*. J Gerontol, 1991. 46(1): p. P15-21.
200. Parmelee, P.A., et al., *Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population*. J Am Geriatr Soc, 1995. 43(2): p. 130-7.
201. Keller, B.K. and J.F. Potter, *Predictors of mortality in outpatient geriatric evaluation and management clinic patients*. J Gerontol, 1994. 49(6): p. M246-51.
202. Di Iorio, A., et al., *Characteristics of geriatric patients related to early and late readmissions to hospital*. Aging (Milano), 1998. 10(4): p. 339-46.
203. Chen, H., et al., *Comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients: impact on overall survival and progression-free survival*. Poster P76, 1999. Am Geriatric Soc Meeting Philadelphia, PA.
204. Extermann, M., *Measuring comorbidity in older cancer patients*. Eur J Cancer, 2000. 36(4): p. 453-71.

205. Hallek, M., *Therapy of chronic lymphocytic leukaemia*. Best Pract Res Clin Haematol, 2010. 23(1): p. 85-96.
206. Del Giudice, I., F.R. Mauro, and R. Foa, *Chronic lymphocytic leukemia in less fit patients: "slow-go"*. Leuk Lymphoma, 2011. 52(12): p. 2207-16.
207. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol, 1994. 47(11): p. 1245-51.
208. Extermann, M., et al., *Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients*. J Clin Oncol, 1998. 16(4): p. 1582-7.
209. Extermann, M., *Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients*. Crit Rev Oncol Hematol, 2000. 35(3): p. 181-200.
210. Sorror, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT*. Blood, 2005. 106(8): p. 2912-9.
211. Pollack, S.M., et al., *Assessment of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index in non-Hodgkin lymphoma patients receiving reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. 15(2): p. 223-30.
212. Khouri, I.F., et al., *Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Long-Term Follow-Up, Prognostic Factors, and Effect of Human Leukocyte Histocompatibility Antigen Subtype on Outcome*. Cancer, 2011.
213. Gratwohl, A., et al., *Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation*. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet, 1998. 352(9134): p. 1087-92.
214. Gratwohl, A., et al., *Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis*. Cancer, 2009. 115(20): p. 4715-26.
215. Michallet, M., et al., *The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry*. Leukemia, 2010. 24(10): p. 1725-31.
216. Mohty, M., et al., *Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Blood, 2010. 116(22): p. 4439-43.
217. Machaczka, M., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplant with reduced-intensity conditioning for chronic lymphocytic leukemia in Sweden: does donor T-cell engraftment 3 months after transplant predict survival?* Leuk Lymphoma, 2012. 53(9): p. 1699-705.

218. Schetelig, J., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis*. J Clin Oncol, 2008. 26(31): p. 5094-100.
219. Delgado, J., et al., *Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study*. Blood, 2006. 107(4): p. 1724-30.
220. Weisdorf, D., et al., *Classification of HLA-matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. 14(7): p. 748-58.
221. Flomenberg, N., et al., *Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome*. Blood, 2004. 104(7): p. 1923-30.
222. Lee, S.J., et al., *High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation*. Blood, 2007. 110(13): p. 4576-83.
223. Morishima, Y., et al., *The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors*. Blood, 2002. 99(11): p. 4200-6.
224. Scheffold, C., W. Berdel, and J. Kienast, *Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg. p. 540-562.
225. Bearman, S.I., et al., *Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation*. J Clin Oncol, 1988. 6(10): p. 1562-8.
226. Bearman, S.I., et al., *Regimen-related toxicity and early posttransplant survival in patients undergoing marrow transplantation for lymphoma*. J Clin Oncol, 1989. 7(9): p. 1288-94.
227. Organisation, W.H., *Handbook for reporting results of cancer treatment* 1979, Geneva, Switzerland: World Health Organisation.
228. Karanth, M., et al., *Increased acute GvHD and higher transplant-related mortality in non-caucasians undergoing standard sibling allogeneic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2006. 37(4): p. 419-23.
229. Glucksberg, H., et al., *Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors*. Transplantation, 1974. 18(4): p. 295-304.
230. Thomas, E.D., et al., *Bone-marrow transplantation (second of two parts)*. N Engl J Med, 1975. 292(17): p. 895-902.

231. Rowlings, P.A., et al., *IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade*. Br J Haematol, 1997. 97(4): p. 855-64.
232. Przepiorka, D., et al., *1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading*. Bone Marrow Transplant, 1995. 15(6): p. 825-8.
233. Shulman, H.M., et al., *Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients*. Am J Med, 1980. 69(2): p. 204-17.
234. Clift, R., et al., *Proposals for standardized reporting of results of bone marrow transplantation for leukaemia*. Bone Marrow Transplant, 1989. 4(4): p. 445-8.
235. Labopin, M., et al. *Definitions and evaluation of endpoints following stem cells transplantation - Recommendation from the European group for Blood and Marrow transplantation (EBMT)*. 2009.
236. Kaplan, E.L. and P. Meier, *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc, 1958. 53(282): p. 457-481.
237. Peto, R. and J. Peto, *Asymptotically efficient rank invariant test procedures*. J R Stat Soc Ser A, 1972. 135(2): p. 185-207.
238. Cox, D.R., *Regression model and life-tables*. J R Stat Soc Ser B, 1972. 34(2): p. 187-220.
239. Pearson, K., *On the criterion that a given system of derivations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling*. The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science, 1900. 50(5): p. 157-175.
240. Mann, H.B. and D.R. Whitney, *On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other*. Ann. Math. Statist., 1947. 18(1): p. 50-60.
241. Korn, E.L., et al., *Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials*. J Clin Oncol, 2008. 26(4): p. 527-34.
242. Dreger, P., et al., *Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial*. Blood, 2010. 116(14): p. 2438-47.
243. Brown, J.R., et al., *Predictors of improved progression-free survival after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. 12(10): p. 1056-64.

244. Caballero, D., et al., *Allogeneic transplant with reduced intensity conditioning regimens may overcome the poor prognosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene and chromosomal abnormalities (11q- and 17p-)*. Clin Cancer Res, 2005. 11(21): p. 7757-63.
245. Doney, K.C., T. Chauncey, and F.R. Appelbaum, *Allogeneic related donor hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic lymphocytic leukemia*. Bone Marrow Transplant, 2002. 29(10): p. 817-23.
246. Catovsky, D., J. Fooks, and S. Richards, *Prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia: the importance of age, sex and response to treatment in survival. A report from the MRC CLL 1 trial. MRC Working Party on Leukaemia in Adults*. Br J Haematol, 1989. 72(2): p. 141-9.
247. Juliusson, G., et al., *Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities*. N Engl J Med, 1990. 323(11): p. 720-4.
248. *Comparison of the (A, B, C) staging and the Rai's staging from a large prospective series (935 patients). French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia*. Nouv Rev Fr Hematol, 1988. 30(5-6): p. 363-7.
249. Geisler, C.H., et al., *Prognostic importance of flow cytometric immunophenotyping of 540 consecutive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1991. 78(7): p. 1795-802.
250. Vallespi, T., E. Montserrat, and M.A. Sanz, *Chronic lymphocytic leukaemia: prognostic value of lymphocyte morphological subtypes. A multivariate survival analysis in 146 patients*. Br J Haematol, 1991. 77(4): p. 478-85.
251. Valkova, V., et al., *The effect of allogeneic stem cell transplantation on high risk chronic lymphocytic leukaemia: a single centre retrospective analysis*. Hematol Oncol, 2011. 29(1): p. 22-30.
252. Khouri, I.F., et al., *Graft-versus-leukaemia effect after non-myeloablative haematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 2007. 137(4): p. 355-63.
253. Montserrat, E., et al., *How I treat refractory CLL*. Blood, 2006. 107(4): p. 1276-83.
254. Keating, M.J., et al., *Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2002. 43(9): p. 1755-62.
255. Perkins, J.G., et al., *Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population*. Cancer, 2002. 94(7): p. 2033-9.

256. O'Brien, S.M., et al., *Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2001. 19(5): p. 1414-20.
257. Keating, M.J., *Management of chronic lymphocytic leukemia: a changing field*. Rev Clin Exp Hematol, 2002. 6(4): p. 350-65; discussion 449-50.
258. Sorror, M., et al., *Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation*. Cancer, 2008. 112(9): p. 1992-2001.
259. Grever, M.R., et al., *Novel agents and strategies for treatment of p53-defective chronic lymphocytic leukemia*. Best Pract Res Clin Haematol, 2007. 20(3): p. 545-56.
260. Stilgenbauer, S., *Advances in the use of alemtuzumab in CLL*. Clin Adv Hematol Oncol, 2008. 6(1): p. 23-4.
261. Sorror, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences*. Blood, 2007. 110(13): p. 4606-13.
262. Terwey, T.H., et al., *A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica, 2010. 95(5): p. 810-8.
263. Raimondi, R., et al., *Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study*. Blood, 2012. 120(6): p. 1327-33.
264. Savic, A., et al., *The hematopoietic cell transplantation comorbidity index is a predictor of early death and survival in adult acute myeloid leukemia patients*. Leuk Res, 2012. 36(4): p. 479-82.
265. Farina, L., et al., *The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation*. Leukemia, 2009. 23(6): p. 1131-8.
266. Diaconescu, R., et al., *Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors*. Blood, 2004. 104(5): p. 1550-8.
267. Sorror, M.L., et al., *Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities*. Blood, 2004. 104(4): p. 961-8.

268. Artz, A.S., et al., *Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. 12(9): p. 954-64.
269. Michallet, M., et al., *HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation and the International Bone Marrow Transplant Registry*. Ann Intern Med, 1996. 124(3): p. 311-5.
270. Baldomero, H., et al., *The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years*. Bone Marrow Transplant, 2011. 46(4): p. 485-501.
271. Bacigalupo, A., *Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects*. Bone Marrow Transplant, 2005. 35(3): p. 225-31.
272. Mohty, M., *Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond*. Leukemia, 2007. 21(7): p. 1387-94.
273. Bacigalupo, A., et al., *Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO)*. Blood, 2001. 98(10): p. 2942-7.
274. Pihusch, R., et al., *The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2002. 30(6): p. 347-54.
275. Finke, J., et al., *Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2009. 10(9): p. 855-64.
276. Siddiqi, T. and D. Blaise, *Does antithymocyte globulin have a place in reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. 2012: p. 246-50.
277. Sayala, H.A., et al., *Final report of the UKCLL02 trial: a phase II study of subcutaneous alemtuzumab plus fludarabine in patients with fludarabine-refractory CLL (on behalf of the NCRI CLL Trials Subgroup)*. Blood, 2006. 108(14a-15a (abstract 34)).
278. Stilgenbauer, S., et al., *Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival*. Haematologica, 2007. 92(9): p. 1242-5.
279. Anasetti, C., et al., *Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma*. Hum Immunol, 1990. 29(2): p. 79-91.

280. Beatty, P.G., et al., *Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings*. N Engl J Med, 1985. 313(13): p. 765-71.
281. Szydlo, R., et al., *Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings*. J Clin Oncol, 1997. 15(5): p. 1767-77.
282. Federmann, B., et al., *Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study*. Haematologica, 2012. 97(10): p. 1523-31.
283. Fuchs, E.J., *Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. 2012: p. 230-6.
284. Aversa, F., et al., *Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse*. J Clin Oncol, 2005. 23(15): p. 3447-54.
285. Martin, P.J., *Overview of Marrow Transplantation Immunology*, in *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*, K.G. Blume, S.J. Forman, and F.R. Appelbaum, Editors. 2004, Blackwell Science, Inc: Malden, MA. p. 16-30.
286. Worel, N. and P. Kalhs, *ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Haematologica, 2008. 93(11): p. 1605-7.
287. Worel, N., et al., *Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems*. Transfusion, 2000. 40(5): p. 543-50.
288. Mielcarek, M., et al., *Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect*. Blood, 2000. 96(3): p. 1150-6.
289. Stussi, G., et al., *Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2002. 30(2): p. 87-93.
290. Canals, C., et al., *Impact of ABO incompatibility on allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced intensity conditioning*. Transfusion, 2004. 44(11): p. 1603-11.
291. Seebach, J.D., et al., *ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(12): p. 1006-13.
292. Takemoto, Y., et al., *Evaluation of CMV/human herpes virus-6 positivity in bronchoalveolar lavage fluids as early detection of acute GVHD following BMT: evidence of a significant relationship*. Bone Marrow Transplant, 2000. 26(1): p. 77-81.

293. McCarthy, A.L., et al., *Increase in severity of graft versus host disease by cytomegalovirus*. J Clin Pathol, 1992. 45(6): p. 542-4.
294. Cantoni, N., et al., *Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010. 16(9): p. 1309-14.
295. Wang, L.R., et al., *Correlations of human herpesvirus 6B and CMV infection with acute GVHD in recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2008. 42(10): p. 673-7.
296. Zaucha, J.M., et al., *CD34 cell dose in granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell grafts affects engraftment kinetics and development of extensive chronic graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplantation*. Blood, 2001. 98(12): p. 3221-7.
297. Perez-Simon, J.A., et al., *Impact of CD34+ cell dose on the outcome of patients undergoing reduced-intensity-conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation*. Blood, 2003. 102(3): p. 1108-13.
298. Dhedin, N., et al., *Extensive chronic GVHD is associated with donor blood CD34(+) cell count after G-CSF mobilization in non-myeloablative allogeneic PBSC transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2012.
299. Sohn, S.K., et al., *Impact of transplanted CD34+ cell dose in allogeneic unmanipulated peripheral blood stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2003. 31(11): p. 967-72.
300. Schmitz, N., et al., *Transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells--the EBMT experience*. Bone Marrow Transplant, 1996. 17 Suppl 2: p. S40-6.
301. Champlin, R.E., et al., *Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation*. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Blood, 2000. 95(12): p. 3702-9.
302. Stamatovic, D., et al., *Impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in hematological malignancies*. Vojnosanit Pregl, 2011. 68(12): p. 1026-32.
303. Schmitz, N., et al., *Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia*. Blood, 2002. 100(3): p. 761-7.
304. Gallardo, D., et al., *Clinical outcome after sex-mismatched allogeneic stem cell transplantation from human lymphocyte antigen-identical sibling donors: influence of stem cell source*. Leukemia, 2006. 20(8): p. 1461-4.
305. Shimoni, A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent*

- multiple myeloma: long-term follow-up.* Cancer, 2010. 116(15): p. 3621-30.
306. Aschan, J. and O. Ringden, *Prognostic factors for long-term survival in leukemic marrow recipients with special emphasis on age and prophylaxis for graft-versus-host disease.* Clin Transplant, 1994. 8(3 Pt 1): p. 258-70.
 307. Nannya, Y., et al., *The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk.* Transpl Int, 2011. 24(5): p. 469-76.
 308. Randolph, S.S., et al., *Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants.* Blood, 2004. 103(1): p. 347-52.
 309. Richa, E.M., et al., *Influence of related donor age on outcomes after peripheral blood stem cell transplantation.* Cytotherapy, 2012. 14(6): p. 707-15.
 310. Finke, J., et al., *Prognostic factors affecting outcome after allogeneic transplantation for hematological malignancies from unrelated donors: results from a randomized trial.* Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(11): p. 1716-26.
 311. Mehta, J., et al., *Does younger donor age affect the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies beneficially?* Bone Marrow Transplant, 2006. 38(2): p. 95-100.
 312. Atkinson, K., et al., *Hemopoietic progenitor cell function after HLA-identical sibling bone marrow transplantation: influence of chronic graft-versus-host disease.* Int J Cell Cloning, 1986. 4(3): p. 203-20.
 313. Kollman, C., et al., *Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age.* Blood, 2001. 98(7): p. 2043-51.
 314. Storb, R., et al., *Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia.* N Engl J Med, 1986. 314(12): p. 729-35.
 315. Bornhauser, M., et al., *Mycophenolate mofetil and cyclosporine as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation.* Transplantation, 1999. 67(4): p. 499-504.
 316. Basara, N., et al., *Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute GVHD in HLA-mismatched bone marrow transplant patients.* Clin Transplant, 2000. 14(2): p. 121-6.
 317. Bolwell, B., et al., *A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate*

- mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant, 2004. 34(7): p. 621-5.
318. Khayyata, S., et al., *The major autopsy findings in adult patients after hematopoietic stem cell transplantation.* Ann Transplant, 2007. 12(2): p. 11-8.
 319. Blaise, D., et al., *Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle.* J Clin Oncol, 2000. 18(3): p. 537-46.
 320. Prebet, T., et al., *Platelet recovery and transfusion needs after reduced intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.* Exp Hematol, 2010. 38(1): p. 55-60.
 321. Mahmoud, H., et al., *Peripheral blood vs bone marrow as a source for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Bone Marrow Transplant, 1999. 24(4): p. 355-8.
 322. Russell, J.A., et al., *Allogeneic blood stem cell and bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplasia: influence of stem cell source on outcome.* Bone Marrow Transplant, 1999. 24(11): p. 1177-83.
 323. Vigorito, A.C., et al., *A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies.* Bone Marrow Transplant, 1998. 22(12): p. 1145-51.
 324. Dominietto, A., et al., *Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose.* Br J Haematol, 2001. 112(1): p. 219-27.
 325. Sierra, J., et al., *Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose.* Blood, 1997. 89(11): p. 4226-35.
 326. Dini, G., et al., *Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia.* Br J Haematol, 1998. 102(2): p. 544-52.
 327. Peniket, A.J., et al., *An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation.* Bone Marrow Transplant, 2003. 31(8): p. 667-78.
 328. Schetelig, J., et al., *Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group.* J Clin Oncol, 2003. 21(14): p. 2747-53.

329. Khouri, I.F., et al., *Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation and survival*. *Exp Hematol*, 2004. 32(1): p. 28-35.
330. Brown, R.A., et al., *Long-term follow-up of high-risk allogeneic peripheral-blood stem-cell transplant recipients: graft-versus-host disease and transplant-related mortality*. *J Clin Oncol*, 1999. 17(3): p. 806-12.
331. Oscier, D., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia*. *Br J Haematol*, 2004. 125(3): p. 294-317.
332. Hensel, M., et al., *Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinaemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia*. *Br J Haematol*, 2003. 122(4): p. 600-6.
333. Morris, E.C., et al., *Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications*. *Blood*, 2003. 102(1): p. 404-6.
334. Chakrabarti, S., et al., *Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery*. *Blood*, 2002. 100(5): p. 1619-27.
335. Carella, A.M., *Treatment of hematological malignancies with allogeneic nonmyeloablative stem cell transplantation: conditioning regimens with fludarabine*. *Hematol J*, 2004. 5 Suppl 1: p. S68-75.
336. Barrett, A.J. and B.N. Savani, *Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents*. *Leukemia*, 2006. 20(10): p. 1661-72.
337. Hallek, M. and N. Pflug, *State of the art treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. *Blood Rev*, 2011. 25(1): p. 1-9.
338. Blijlevens, N.M., J.P. Donnelly, and B.E. De Pauw, *Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview*. *Bone Marrow Transplant*, 2000. 25(12): p. 1269-78.
339. Elting, L.S., et al., *The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis*. *Cancer*, 2003. 98(7): p. 1531-9.
340. Duncan, M. and G. Grant, *Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 18(9): p. 853-74.
341. Walsh, L.J., *Clinical assessment and management of the oral environment in the oncology patient*. *Aust Dent J*, 2010. 55 Suppl 1: p. 66-77.

342. Redding, S.W., *Cancer therapy-related oral mucositis*. J Dent Educ, 2005. 69(8): p. 919-29.
343. Niscola, P., et al., *Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview*. Haematologica, 2007. 92(2): p. 222-31.
344. Moreau, P., et al., *Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial*. Blood, 2002. 99(3): p. 731-5.
345. Wang, E.H., et al., *High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma*. Bone Marrow Transplant, 2004. 34(7): p. 581-7.
346. Sonis, S.T., et al., *Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients*. Cancer, 2004. 100(9 Suppl): p. 1995-2025.
347. Vera-Llonch, M., et al., *Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies*. Support Care Cancer, 2007. 15(5): p. 491-6.
348. Ozturk, M., et al., *Self-reported experience of mucositis in cancer patients who underwent conditioning regimen and stem cell transplantation*. Support Care Cancer, 2009. 17(10): p. 1295-9.
349. Ohbayashi, Y., et al., *Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Ann Hematol, 2008. 87(10): p. 837-45.
350. Takahashi, K., et al., *Oral mucositis in patients receiving reduced-intensity regimens for allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparison with conventional regimen*. Support Care Cancer, 2010. 18(1): p. 115-9.
351. Elad, S., et al., *Time limitations and the challenge of providing infection-preventing dental care to hematopoietic stem-cell transplantation patients*. Support Care Cancer, 2003. 11(10): p. 674-7.
352. McGuire, D.B., *Barriers and strategies in implementation of oral care standards for cancer patients*. Support Care Cancer, 2003. 11(7): p. 435-41.
353. Yeager, K.A., et al., *Implementation of an oral care standard for leukemia and transplantation patients*. Cancer Nurs, 2000. 23(1): p. 40-7; quiz 47-8.
354. Kumar, S., et al., *Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation*. Mayo Clin Proc, 2003. 78(5): p. 589-98.

355. Deeg, H.J., et al., *Marrow graft rejection and veno-occlusive disease of the liver in patients with aplastic anemia conditioned with cyclophosphamide and cyclosporine*. Transplantation, 1986. 42(5): p. 497-501.
356. Arai, Y., et al., *Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: retrospective analysis in a single institution*. Hematology, 2012. 17(4): p. 207-14.
357. Giraud, G., et al., *The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen*. Haematologica, 2006. 91(3): p. 401-4.
358. Lee, G.W., et al., *Hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation*. J Korean Med Sci, 2003. 18(2): p. 191-5.
359. Powles, R.L., et al., *Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation*. Lancet, 1980. 1(8164): p. 327-9.
360. Holler, E., et al., *Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation*. Blood, 1989. 73(7): p. 2018-24.
361. Paquette, R.L., L. Tran, and E.M. Landaw, *Thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation is associated with intensive graft-versus-host disease prophylaxis*. Bone Marrow Transplant, 1998. 22(4): p. 351-7.
362. Pettitt, A.R. and R.E. Clark, *Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1994. 14(4): p. 495-504.
363. Iacopino, P., et al., *Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)*. Bone Marrow Transplant, 1999. 24(1): p. 47-51.
364. Bruno, B., et al., *Secondary failure of platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2001. 7(3): p. 154-62.
365. Spruce, W.E., et al., *Hemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation*. Acta Haematol, 1982. 67(3): p. 206-10.
366. Kentouche, K., *[Thrombotic microangiopathy following stem cell transplantation]*. Vol. 24. 2004. 77-83.
367. Kahan, B.D., *Cyclosporine*. N Engl J Med, 1989. 321(25): p. 1725-38.
368. Furlong, T., et al., *Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities*. Bone Marrow Transplant, 2000. 26(9): p. 985-91.

369. Nakamae, H., et al., *Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Am J Hematol, 2006. 81(7): p. 525-31.
370. Weisdorf, D., et al., *Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation*. Transplantation, 1991. 51(6): p. 1197-203.
371. Gale, R.P., et al., *Risk factors for acute graft-versus-host disease*. Br J Haematol, 1987. 67(4): p. 397-406.
372. Hahn, T., et al., *Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia*. J Clin Oncol, 2008. 26(35): p. 5728-34.
373. Lee, S.J., G. Vogelsang, and M.E. Flowers, *Chronic graft-versus-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2003. 9(4): p. 215-33.
374. Atkinson, K., et al., *Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation*. Blood, 1990. 75(12): p. 2459-64.
375. Flowers, M.E., et al., *Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria*. Blood, 2011. 117(11): p. 3214-9.
376. Yakoub-Agha, I., et al., *Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy*. J Clin Oncol, 2006. 24(36): p. 5695-702.
377. Machaczka, M., et al., *High incidence of chronic graft-versus-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in Sweden: graft-versus-leukemia effect protects against relapse*. Med Oncol, 2013. 30(4): p. 762.
378. Remberger, M., et al., *Risk factors for acute graft-versus-host disease grades II-IV after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with unrelated donors: a single centre study*. Bone Marrow Transplant, 2008. 41(4): p. 399-405.
379. Shulman, H.M. and K.M. Sullivan, *Graft-versus-host disease: allo- and autoimmunity after bone marrow transplantation*. Concepts Immunopathol, 1988. 6: p. 141-65.
380. Tivol, E., R. Komorowski, and W.R. Drobyski, *Emergent autoimmunity in graft-versus-host disease*. Blood, 2005. 105(12): p. 4885-91.

381. Przepiorka, D., et al., *Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation*. Blood, 1999. 94(4): p. 1465-70.
382. Brown, J.R., et al., *Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome*. Leukemia, 2012.

7 Tabellen/Abbildungen

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Häufigkeit chromosomaler Aberrationen in Studien der DCLLSG	26
Tab. 2 Algorithmus für die Erst- und Zweitlinientherapie der CLL	30
Tab. 3 Neue CLL-Medikamente	32
Tab. 4 Patientencharakteristika	49
Tab. 5 Stadieneinteilung der CLL nach Rai	55
Tab. 6 Stadieneinteilung der CLL nach Binet	55
Tab. 7 CIRS	59
Tab. 8 Charlson Comorbidity Index	61
Tab. 9 Charlson Comorbidity Index - Alterserweiterung	61
Tab. 10 HCT-CI	63
Tab. 11 CLL-adaptierte Variante des EBMT-Risikoscore	64
Tab. 12 Bearman-Score	71
Tab. 13 WHO-Klassifikation oraler Mukositiden	72
Tab. 14 Einteilung in akute und chronische GvH-Erkrankungen	72
Tab. 15 Graduierung der Organbeteiligung bei akuter GvHD	73
Tab. 16 Glucksberg-Klassifikation der akuten GvHD	73
Tab. 17 IBMTR-Klassifikation der akuten GvHD	74
Tab. 18 Typische Zeichen und Symptome der chronischen GvHD nach NIH	75
Tab. 19 Klassifikation der chronischen GvHD nach NIH	76
Tab. 20 Klassifikation der chronischen GvHD nach Shulman	76
Tab. 21 Lymphozytenverdopplungszeit	81
Tab. 22 Werte der Prognoseparameter β 2-Mikroglobulin und Thymidinkinase zu den Zeitpunkten vor der ersten Therapie und vor der Transplantation	82
Tab. 23 Zytogenetische Merkmale der Tumorzellen der Studienpatienten	84

Tab. 24 Hämoglobin- und Thrombozytenwerte unmittelbar vor der Transplantation	86
Tab. 25 Beginn und Anzahl der durchgeführten Vortherapien	87
Tab. 26 Bei der SZT übertragene Zellzahlen.....	91
Tab. 27 CIRS-Scores unmittelbar vor der Transplantation	93
Tab. 28 HCT-CI-Summenscore	95
Tab. 29 EBMT-Summenscore	96
Tab. 30 Granulozyten- und Thrombozyten-Take.....	97
Tab. 31 Rezidivtherapie.....	99
Tab. 32 Bearman-Score	103
Tab. 33 Im Rahmen der akuten GvHD beteiligte Organe	107
Tab. 34 CIRS-Scores am Ende der Beobachtungszeit	110

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 CLL. Blutausstrich.	13
Abb. 2 Übergang CLL/PLL. Blutausstrich.	14
Abb. 3 Haarzellleukämie. Blutausstrich.	15
Abb. 4 Woher stammt die Vorläuferzelle des malignen CLL-Zellklons?	17
Abb. 5 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Zytogenetik.....	57
Abb. 6 Binet-Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der ED und der SZT.....	80
Abb. 7 Rai-Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der ED und der SZT.....	81
Abb. 8 Verteilung der Studienpopulation bzgl. des β_2 -MG.....	83
Abb. 9 Verteilung der Studienpopulation bzgl. der TK.....	83
Abb. 10 Hierarchisches Modell chromosomaler Aberrationen nach Döhner	85
Abb. 11 Remissionsstatus unmittelbar vor der Transplantation	88
Abb. 12 Verteilung der Studienpopulation bzgl. des Konditionierungsregimes ..	89
Abb. 13 Spendereigenschaften	90
Abb. 14 Spender-Empfänger-Verhältnis bzgl. des CMV-Serostatus	91

Abb. 15 GvHD-Prophylaxe	92
Abb. 16 Verteilung der Studienpopulation bezüglich des CIRS-Summscores unmittelbar vor der Transplantation.....	93
Abb. 17 Verteilung der Studienpopulation bzgl. CCI	94
Abb. 18 Verteilung der Studienpopulation bzgl. des altersadaptierten CCI.....	94
Abb. 19 Verteilung der Studienpopulation bzgl. HCT-CI	95
Abb. 20 Verteilung der Studienpopulation bzgl. EBMT-Risikoscore.....	96
Abb. 21 Gesamtüberlebenskurve aller Studienteilnehmer	98
Abb. 22 Rezidivhäufigkeit des Studienkollektivs	100
Abb. 23 Todesursachen	101
Abb. 24 Kumulative NRM des Studienkollektivs	102
Abb. 25 Verteilung der Studienpopulation bzgl. Bearman-Score.....	103
Abb. 26 Verteilung der Studienpopulation bzgl. oraler Mukositiden	104
Abb. 27 Abhängigkeit oraler Mukositiden vom Konditionierungsregime	105
Abb. 28 Akute GvHD nach Glucksberg und IBMTR.....	106
Abb. 29 Chronische GvHD nach NIH	108
Abb. 30 Chronischen GvHD nach Shulman	108
Abb. 31 CIRS am Ende der Beobachtungszeit.....	110
Abb. 32 CCI am Ende der Beobachtungszeit.....	111
Abb. 33 Altersadaptierter CCI am Ende der Beobachtungszeit	112
Abb. 34 Einfluss der Vortherapien auf das Outcome.....	114
Abb. 35 Einfluss der Zeitspanne zwischen ED und SZT auf das Outcome.....	115
Abb. 36 Einfluss der LVZ auf das Outcome	116
Abb. 37 Einfluss der Deletion 17p auf das Outcome	117
Abb. 38 Einfluss des EBMT-Risikoscores auf das Outcome	118
Abb. 39 Einfluss des Konditionierungsregimes auf das Outcome	119
Abb. 40 Einfluss von ATG im Rahmen der Konditionierung auf das Outcome .	120
Abb. 41 Einfluss von Alemtuzumab auf das Outcome	120
Abb. 42 Einfluss der HLA-Konstellation auf das Outcome.....	121

Abb. 43 Einfluss der Konstellation aus weiblichem Spender bei männlichem Empfänger auf das Outcome	122
Abb. 44 Einfluss der Stammzellquelle auf das Outcome.....	123

8 Danksagung

Für die Themenvergabe und die Möglichkeit der Durchführung der Dissertation danke ich dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums Großhadern Herrn Professor Dr. med. W. Hiddemann.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. M. Bergmann für ihre engagierte und stets freundliche Betreuung im Verlaufe dieser Dissertation.

Frau Dipl.-Math. R. Busch vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der TU München danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

9 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Christian Graßer, an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und verwandten Entitäten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Regensburg, 30.12.2014

Christian Graßer